

ORIGINALES

Incidencia de adenocarcinoma de endometrio en la pieza de histerectomía tras diagnóstico de hiperplasia endometrial atípica

S. de Miguel, J.S. Jiménez-López, J.L. Muñoz, M.L. Aznárez, M.C. Pérez-Sagasetta, C. Álvarez y P. de la Fuente

Unidad de Patología Endometrial. Departamento de Ginecología. Hospital 12 de Octubre. Madrid. España.

ABSTRACT

Atypical complex hyperplasia (ACH) is an increase of the endometrial thickness with a risk of progression to endometrial carcinoma. The risk of progression of the ACH to endometrial carcinoma varies from 29-100%, depending on the author.

It is very important to make a differential diagnosis between ACH and well differentiated endometrial carcinoma, as following biopsy or curettage an incidence of 15-43% endometrial carcinoma has been found in the hysterectomy specimen.

Objectives: To analyze the coexistence of ACH and endometrial adenocarcinoma in the hysterectomy specimen, and to assess current practise when faced with ACH.

Material and method: A retrospective study of 15 patients with ACH, from May 2001 until March 2004. Endometrial biopsy was taken during hysteroscopy, and they had hysterectomy with double adnexectomy and peritoneal washing.

Results: Eight cases (53%) maintained the preoperative diagnosis of ACH.

The other 7 hysterectomy specimens had well differentiated endometrial adenocarcinoma, FIGO grade I. Of these 7 cases of adenocarcinoma (20% of the total operations), 3 were confirmed as having myometrial invasion in less than 50% of its thickness (FIGO grade Ib) No invasion was found in the other 4 adenocarcinomas (FIGO grade Ia).

Conclusions: These results should highlight the need for strategies to resolve the cases of under staging, with an extension study following diagnosis of ACH, similar to that used in endometrial carcinoma to avoid incomplete treatments. Intra-operative biopsy of the hysterectomy specimen would allow pelvic

lymph node dissection to be carried out at the same time if myometrial invasion was confirmed.

INTRODUCCIÓN

La hiperplasia endometrial es el crecimiento anormal del espesor endometrial, como consecuencia del aumento del número y el volumen glandular, acompañado de diversos grados y combinaciones de alteración arquitectural, estratificación y atipia epitelial¹. La presencia de atipias determina su riesgo de progresión a carcinoma de endometrio².

La etiología de la hiperplasia se relaciona con un estímulo estrogénico mantenido sin oposición progestagénica, como ocurre en las mujeres con ciclos anovulatorios (síndrome de ovario poliquístico y perimenopausia) y en mujeres posmenopáusicas obesas³. Esta etiología es compartida con el carcinoma de endometrio tipo 1¹. Así, al menos, podrían existir 2 mecanismos diferentes relacionados con el origen del carcinoma endometrial^{1,4,5}:

– Carcinoma de endometrio tipo 1. Se asocia a la hiperplasia endometrial. Suelen ser tumores dependientes de los estrógenos, de bajo grado y con un bajo estadio clínico, con una progresión lenta y un pronóstico favorable.

– Carcinoma de endometrio tipo 2. Aparece espontáneamente, sin relación con la hiperplasia endometrial, a menudo en un endometrio atrófico. Suelen ser de alto grado y con un estadio clínico avanzado, con un pronóstico desfavorable y con frecuencia de tipo no endometriode.

La clasificación actual fue elaborada por Kurman et al⁶, y se basa en 2 elementos: la complejidad arquitectural de la proliferación endometrial y la presencia o la ausencia de atipias.

La clasificación propuesta por la Sociedad Internacional de Patólogos Ginecólogos es idéntica a la pro-

Aceptado para su publicación el 8 de julio de 2004.

puesta por Kurman et al en 1985, exceptuando la fusión de la hiperplasia simple atípica (por su rareza) con la hiperplasia compleja atípica.

En general, las hiperplasias pueden ser de 2 tipos: simple y compleja. En cada uno puede o no existir atipia del epitelio de revestimiento glandular¹. Se denomina *hiperplasia atípica* cuando a las alteraciones arquitecturales de la hiperplasia simple o compleja se añade la atipia citológica⁴.

Sus principales rasgos son: pérdida de la polaridad celular, estratificación irregular y anisocitosis, núcleos redondeados y aumentados de tamaño, con hiperchromatismo y nucleolos agrandados, a veces múltiples y en ocasiones marginados hacia la membrana celular¹.

La atipia suele ser un hallazgo focal dentro de la hiperplasia y aparece con mayor frecuencia en la hiperplasia compleja (es rara en la hiperplasia simple).

Aparte de establecer un diagnóstico diferencial de este proceso con el adenocarcinoma endometrial de bajo grado, hay que diferenciarlo de la metaplasia epitelial y los cambios relacionados con ella, comunes en hiperplasias y en otras afecciones endometriales benignas.

En las últimas décadas se han propuesto diversos criterios para establecer una distinción entre la hiperplasia atípica y el adenocarcinoma de endometrio bien diferenciado.

Las técnicas no histológicas (citometría, inmunohistoquímica, molecular...) no han mostrado diferencias reproducibles.

El patrón oro para diagnosticar un adenocarcinoma es demostrar la invasión miometrial en la pieza de histerectomía (Silverberg, 1988; Liapis, 1994), aunque a veces no es fiable por las siguientes razones⁴:

1. Muchas pacientes con diagnóstico de hiperplasia atípica no recibirán una histerectomía hasta meses o años después, o incluso pueden recibir tratamientos no quirúrgicos.

2. No se ha realizado ningún estudio en el que las piezas de histerectomía después del diagnóstico de hiperplasia atípica o adenocarcinoma bien diferenciado fueran sometidas a un protocolo uniforme de fijación, disección y examen histológico; así, las frecuencias de mioinvasión pueden haber sido subestimadas.

3. Al menos un 30% de los adenocarcinomas endometrioides de bajo grado no muestran infiltración miometrial en el tiempo de la histerectomía, por lo que la ausencia de infiltración no es evidencia de un diagnóstico incorrecto.

4. La hiperplasia atípica diagnosticada por biopsia o legrado puede acompañarse, en el 15-50% de las histerectomías, de adenocarcinoma, una proporción de los cuales presentará invasión miometrial.

5. La invasión miometrial puede variar entre observadores.

Cuando en una biopsia no aparecen alteraciones como desmoplasia, patrón glandular confluyente y/o patrón papilar, en aproximadamente 1 de cada 5 piezas de histerectomía se encontrará un adenocarcinoma bien diferenciado con invasión superficial del miometrio. En cambio, el riesgo es mayor si se encuentran los cambios focales previos relacionados con la hiperplasia atípica; así, en la mitad de las piezas de histerectomía se encontrará un adenocarcinoma, que puede ser menos diferenciado, con infiltración profunda del miometrio e incluso metástasis. Esto indica que la lesión precursora atípica y el adenocarcinoma no afectan a la mucosa de manera difusa y sincrónica¹.

Bergeron et al⁷ publicaron el resultado de un estudio multicéntrico europeo que pretendía evitar discrepancias diagnósticas entre diferentes observadores; así, solamente deberían usarse 3 categorías diagnósticas: endometrio con cambios cíclicos (proliferativo o secretor), hiperplasia sin atipias (simple o compleja) y neoplasia endometrial (hiperplasia con atipias y carcinoma bien diferenciado). Estos autores también concluyeron que la aglomeración de glándulas proliferadas era el criterio de mayor valor para diferenciar el endometrio normal con cambios cíclicos de la hiperplasia y que el pleomorfismo celular es la alteración citológica que diferencia la neoplasia endometrial de la hiperplasia.

El riesgo de progresión de la hiperplasia endometrial se ha evaluado en pocos estudios prospectivos; se han recogido 4 estudios prospectivos de seguimiento (tabla I), durante una media de 16 años, de los distintos tipos de hiperplasia endometrial (Sherman et al⁸, 1979; Kurman et al⁹, 1985; Huang et al¹⁰, 1988, y Baak et al¹¹, 1992). Así, la progresión a carcinoma de hiperplasia simple sin atipias varió entre el 0 y el 10%; para la hiperplasia compleja sin atipias, entre el 3 y el 22%; para la hiperplasia simple con atipias, entre el 7 y el 8%, y para la hiperplasia compleja con atipias, entre el 29 y el 100%.

La evaluación de la invasión miometrial en la pieza de histerectomía ha sido considerada la clave del diagnóstico de carcinoma endometrial en las muestras de biopsia o legrado. También se usa para decidir si se añade radioterapia o quimioterapia adyuvante tras la histerectomía, o si se realiza una disección de los ganglios linfáticos como parte de la histerectomía cuando la evaluación se realiza intraoperatoriamente.

Pero con frecuencia la invasión miometrial es sobrediagnosticada, como afirma Jacques et al¹², quie-

TABLA I. Riesgo de progresión de la hiperplasia atípica: 4 estudios prospectivos

	TIPO	N.º DE CASOS	PERSISTIÓ (%)	PROGRESÓ (%)	SEGUIMIENTO (AÑOS)
Sherman y Brown, 1979	Quística	52	6	10	2-18
	Adenomatosa	113	49	22	
	Atípica	91	38	57	
	CIS	12	8	58	
Kurman, 1985	Simple	93	19	1	1-26,7
	Compleja	29	17	3	
	Simple con atipias	13	23	8	
	Compleja con atipias	35	24	29	
Huang, 1988	Quística	11	36	9	1-13
	Adenomatosa	45	60	9	
	Adenomatosa con atipias	2	0	100	
	Simple	8	—	0	
Baak, 1992	Compleja	6	—	17	0,5-5
	Simple con atipias	14	—	7	
	Compleja con atipias	11	—	45	

nes refieren, en su estudio, que el diagnóstico de invasión miometrial fue rechazado por un patólogo examinador en el 25% de las piezas de histerectomía con carcinoma endometrial remitidas para la revisión. También hubo desacuerdo en el 6,5% de los casos con afección miometrial, respecto al grado de dicha invasión, entre el patólogo examinador y el que había realizado el diagnóstico previamente.

La clave de este problema es el frecuente fallo para reconocer la normal unión endometriometrial, que a menudo no es una línea recta sino una serie de «lenguas» más largas o más cortas de endometrio que se introducen hacia el miometrio. Así, en un endometrio malignizado, el carcinoma puede introducirse en esas «lenguas» sin alcanzar el grado de invasión miometrial superficial.

Esto plantea la pregunta de cuál es el mejor método de demostrar la invasión miometrial, lo que con frecuencia también es necesario intraoperatoriamente.

En el estudio anatomopatológico, los bloques presentados deberían siempre mostrar al mismo tiempo carcinoma y unión endometriometrial normal adyacente; de este modo, la verdadera unión endometriometrial puede ser determinada en el portaobjetos. Después se examina el espesor del miometrio libre de invasión en la superficie serosa y la profundidad de la infiltración miometrial.

El tratamiento de elección en la mujer posmenopáusica o en la premenopáusica con deseo genésico cumplido es la histerectomía, debido a la elevada probabilidad de que estas lesiones atípicas progresen a pesar del tratamiento hormonal y a que el riesgo de encontrar un carcinoma oculto en estas pacientes llegue al 25%¹³. El tratamiento conservador se reserva para las pacientes con enfermedad médica que contraindique la cirugía.

El tratamiento con progestágenos a altas dosis es muy eficaz para revertir la hiperplasia sin atipia pero es menos eficaz para revertir la hiperplasia con atipias. Si en estos casos se realiza tratamiento médico (acetato de megestrol, 40-80 mg/día, acetato de medroxiprogesterona, 100 mg/día), se aconseja una vigilancia estricta en 2-3 meses a causa del 25% de carcinoma asociado, de la tasa de progresión del 29% y de la tasa elevada de recurrencias tras el tratamiento (un 50% responde al tratamiento progestagénico, un 25% desarrolla una hiperplasia atípica recurrente y el 25% restante, un adenocarcinoma)¹⁴. Los sistemas de liberación intrauterina de levonorgestrel han mostrado ser especialmente útiles en el tratamiento de mujeres con hiperplasia endometrial sin atipia citológica¹⁵.

OBJETIVOS

Analizar la coexistencia de la hiperplasia compleja atípica (HCA) y el adenocarcinoma de endometrio en la pieza de histerectomía, y evaluar la conducta actual ante la HCA, con consideración de nuevas medidas de abordaje diagnosticoterapéutico.

MATERIAL Y MÉTODO

Se ha realizado un estudio retrospectivo de todas las biopsias endometriales obtenidas tras histeroscopia, con diagnóstico de HCA, posteriormente sometidas a histerectomía como tratamiento de dicha afección, en la Unidad de Patología Endometrial del Hospital Universitario 12 de Octubre de Madrid, entre mayo de 2001 y marzo de 2004.

TABLA II. Hiperplasia compleja atípica: valoración prequirúrgica

Motivo de consulta	
Hemorragia uterina anormal	10 (66,7%)
Hallazgo ecográfico de pólipo endometrial	5 (33,3%)

TABLA III. Edad media, IMC medio y motivo de consulta pre y posquirúrgico

	EDAD MEDIA (n)	IMC MEDIO (n)	MOTIVO DE CONSULTA	
			HUA, n (%)	HEPE, n (%)
HCA prequirúrgica	56,1 (15)	33,7 (13*)	10 (66,7)	5 (33,3)
HCA posquirúrgica	53,8 (8)	33,7 (6*)	5 (50)	3 (60)
Adenocarcinoma posquirúrgico	58,7 (7)	33,6 (7)	5 (50)	2 (40)

*En 2 mujeres no se pudo obtener el IMC.

IMC: índice de masa corporal. HUA: hemorragia uterina anormal. HCA: hiperplasia compleja atípica HEPE: hallazgo ecográfico de pólipo endometrial.

En total, 15 mujeres con diagnóstico de HCA recibieron tratamiento quirúrgico, en el plazo de entre 32 y 90 días (60 días de media).

El motivo de consulta más frecuente (tabla II) por el que estas mujeres acudieron a nuestra unidad fue la hemorragia uterina anormal (HUA) (10 pacientes, 66,7%). Las 5 pacientes restantes (33,3%) fueron remitidas por hallazgo ecográfico de pólipo endometrial (HEPE) asintomáticas respecto del sangrado uterino. Siete mujeres con HUA aportaban una ecografía ginecológica; en 6 de ellas se objetivó un aumento del grosor endometrial (> 5 mm) y en 1 se sospechó un pólipo endometrial.

La edad media fue de 56,1 años (38-70 años) y el índice de masa corporal (IMC) medio fue de 33,7 (20,5-49,1) (tabla III).

Se llevó a cabo tratamiento quirúrgico con histerectomía, doble anexectomía y lavado peritoneal en todas las pacientes, por vía laparotómica o vaginal asistida por laparoscopia.

Las piezas quirúrgicas fueron remitidas al servicio de anatomía patológica, para su procesamiento habitual.

RESULTADOS

Al evaluar los resultados anatomopatológicos (tabla IV) recibidos de las 15 piezas quirúrgicas, se obtuvieron 8 casos (53%) que mantuvieron el diagnóstico prequirúrgico de hiperplasia compleja atípica.

Las otras 7 piezas quirúrgicas (47%) mostraron la existencia de un adenocarcinoma endometrioide de

TABLA IV. Resultado anatomopatológico de la pieza quirúrgica

Hiperplasia compleja con atipias	8 (53%)
Adenocarcinoma endometrioide grado I	7 (47%)
Estadio IA	4 (27%)
Estadio IB	3 (20%)
Total de HCA operadas	15 (100%)

grado I de diferenciación, en estadio I de la FIGO. En 3 de los 7 casos con adenocarcinoma (un 20% del total de HCA operadas) se comprobó la infiltración miometrial en menos del 50% de su espesor (estadio IB de la FIGO). No hubo invasión miometrial en los otros 4 adenocarcinomas (estadio IA de la FIGO) (tabla IV).

La edad media y el IMC medio de las mujeres con diagnóstico anatomopatológico de HCA fueron de 53,8 años y de 33,7 kg/m², respectivamente (tabla III).

Dentro del grupo de las pacientes con resultado posquirúrgico de adenocarcinoma, la edad media fue de 58,7 años y el IMC medio fue de 33,6 (tabla III).

Se observó una frecuencia de hemorragia uterina anormal, como motivo de consulta, igual en ambos grupos de mujeres (un 50% con diagnóstico posquirúrgico de carcinoma y el 50% restante en el grupo de HCA posquirúrgica), pero el hallazgo ecográfico de pólipo endometrial fue más frecuente entre las pacientes con HCA en la pieza operatoria (el 60 frente al 40% en los carcinomas posquirúrgicos) (tabla III).

DISCUSIÓN

El riesgo de progresión de la HCA a carcinoma de endometrio varía entre el 29 y el 100%, pero este riesgo se hace incluso más confuso cuando se compara con la presencia de adenocarcinoma en la pieza de histerectomía tras un diagnóstico de hiperplasia atípica por biopsia o legrado. Así, Hunter et al¹⁶ describen una incidencia de carcinoma del 15 al 43%, con 103 casos sobre 444 pacientes; King et al¹⁷ observan la presencia de carcinoma en el 25% de las histerectomías realizadas tras un legrado endometrial con hiperplasia atípica, y Trimble et al¹⁸ demuestran un 43% de adenocarcinomas tras el diagnóstico de hiperplasia atípica por biopsia.

En nuestra serie de 15 casos, hemos obtenido una incidencia de carcinoma del 47%; resalta la importancia de que en el 20% de las HCA operadas ya existía invasión miometrial (3 carcinomas en estadio IB de la FIGO).

Comparando estas cifras de progresión, obtenidas tras histerectomía realizada al poco tiempo del diagnóstico anatomopatológico, con las que obtienen Kurman et al⁹ en el seguimiento de la hiperplasia compleja con atipias, durante 26,7 años (29%), podemos considerar que es posible que los carcinomas encontrados en pacientes tras 10-15 años o más del diagnóstico de la HCA pueden representar carcinomas ya presentes en el momento del diagnóstico de la lesión atípica, más que una progresión de dicha lesión.

Factores de riesgo conocidos de carcinoma endometrial, como la edad, entre 50 y 65 años, y el IMC > 30 kg/m² (obesidad), se han visto reflejados en nuestra muestra de 15 HCA (edad media, 56,1 años; IMC medio, 33,7 kg/m²).

No existen síntomas que se relacionen específicamente con la hiperplasia endometrial atípica, pero la mayoría de los casos diagnosticados se presentan con sangrado anormal premenopáusico o sangrado posmenopáusico¹⁵. Así, nosotros encontramos, en nuestro grupo de HCA, que el motivo de consulta más frecuente fue también la hemorragia uterina posmenopáusica (66,7%).

A la vista de nuestros resultados (incidencia del 47% de carcinoma endometrial tras histerectomía por HCA y del 20% de invasión miometrial menor del 50%), planteamos una conducta activa de abordaje diagnosticoterapéutico ante una biopsia endometrial con HCA, y proponemos:

1. Realizar un estudio de extensión previo al tratamiento de la hiperplasia atípica, al igual que el que se hace ante una biopsia endometrial con diagnóstico de adenocarcinoma de endometrio, con resonancia magnética abdominopelvíana u otra técnica de imagen para valorar la invasión miometrial, y el marcador tumoral, CA 125.

2. Realizar, durante la intervención quirúrgica de la hiperplasia atípica, además de un lavado peritoneal, una biopsia intraoperatoria de la pieza de histerectomía, pues ante un posible diagnóstico de carcinoma endometrial que infiltre el miometrio, se podría realizar la linfadenectomía pélvica, en el mismo tiempo quirúrgico.

CONCLUSIONES

El diagnóstico de HCA en una biopsia endometrial conlleva una gran importancia desde el punto de vista diagnosticoterapéutico, debido al riesgo de progresión a carcinoma que presenta, citado por varios autores entre el 29 y el 100% de todas las hiperplasias complejas con atipias. Incluso se ha descrito la incidencia de adenocarcinoma en la pieza de histerectomía cuan-

do ésta fue indicada por un hallazgo de hiperplasia atípica, que varía entre el 15 y el 47%.

Dado que en nuestra serie de 15 HCA operadas hemos encontrado un 47% (7 casos) de carcinomas de endometrio, y de éstos el 43% ya presentaba invasión miometrial (3 casos), se deberían proponer estrategias encaminadas a resolver los casos de infraestadificación, y lo que es más preocupante, de tratamientos incompletos.

RESUMEN

La hiperplasia endometrial atípica es un aumento del espesor endometrial con riesgo de progresión a carcinoma de endometrio. Así, el riesgo de progresión a adenocarcinoma endometrial para la hiperplasia compleja atípica (HCA), según diversos autores, varía entre el 29 y el 100%.

Es muy importante realizar un diagnóstico diferencial entre la HCA y el carcinoma de endometrio bien diferenciado, pues tras un diagnóstico de HCA por biopsia o legrado, se ha encontrado una incidencia del 15-43% de adenocarcinoma endometrial en la pieza de histerectomía.

Objetivos: Analizar la coexistencia de HCA y adenocarcinoma de endometrio en la pieza quirúrgica de histerectomía, y evaluar la conducta actual ante la HCA.

Material y método: Estudio retrospectivo de 15 HCA obtenidas tras una biopsia endometrial durante una histeroscopia, sometidas a histerectomía con doble anexectomía y lavado peritoneal, desde mayo de 2001 a marzo de 2004.

Resultados: Se obtuvieron 8 casos (53%), que mantuvieron el diagnóstico prequirúrgico de hiperplasia compleja atípica. En las otras 7 piezas quirúrgicas (47%) se observó la existencia de un adenocarcinoma endometriode de grado I de diferenciación, en estadio I de la FIGO. En 3 de los 7 casos con adenocarcinoma (el 20% del total de HCA operadas) se comprobó la infiltración miometrial en menos del 50% de su espesor (estadio IB de la FIGO). No hubo invasión miometrial en los otros 4 adenocarcinomas (estadio IA de la FIGO).

Conclusiones: Ante estos resultados, se deberían proponer estrategias encaminadas a resolver los casos de infraestadificación, con un estudio de extensión tras el diagnóstico de HCA similar al realizado en el carcinoma de endometrio, y a evitar tratamientos incompletos, con biopsia intraoperatoria de la pieza de histerectomía para realizar la linfadenectomía pelvíana en el mismo acto quirúrgico si se confirmara la invasión miometrial.

BIBLIOGRAFÍA

1. Grases PJ. Cuerpo uterino: lesiones benignas. En: Grases PJ, editor. *Patología ginecológica: bases para el diagnóstico morfológico*. Barcelona: Masson; 2003. p. 78-81.
2. Álvarez de los Heros JI, Monte Mercado JC, Pérez Ortega AM. Lesiones premalignas de endometrio. Hiperplasia. En: Cabero Roura L, Cabrillo Rodríguez E, Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia, editores. *Tratado de ginecología, obstetricia y medicina de la reproducción*. Vol. II. Madrid: Editorial Médica Panamericana; 1998. p. 1587-93.
3. Bokhman JV. Two pathogenetic types of endometrial carcinoma. *Gynecol Oncol*. 1983;15:10-7.
4. Silverberg SG. Problems in the differential diagnosis of endometrial hyperplasia and carcinoma. *Mod Pathol*. 2000;13: 309-27.
5. Sherman ME. Theories of endometrial carcinogenesis: a multidisciplinary approach. *Mod Pathol*. 2000;13:295-308.
6. Kurman RJ, Norris HJ. Endometrial hyperplasia and related cellular changes. En: Kurman RJ, editor. *Pathology of the female tract*. New York: Springer-Verlag; 1944. p. 411-37.
7. Bergeron C, Nogales FF, Masseroli M, et al. A multicentric European study testing the reproductibility of the WHO classification of endometrial hyperplasia with a proposal of a simplified working classification for biopsy and curettage specimens. *Am J Surg Pathol*. 1999;23:1102-8.
8. Sherman AI, Brown S. The precursors of endometrial carcinoma. *Am J Obstet Gynecol*. 1979;135:947-56.
9. Kurman RJ, Kaminski PF, Norris HJ. The behavior of endometrial hyperplasia: a long term study of «untreated» hyperplasia in 170 patients. *Cancer*. 1985;56:403-12.
10. Huang SJ, Amparo EG, Fu YS. Endometrial hyperplasia: histologic classification and behavior. *Surg Pathol*. 1988;1: 215-29.
11. Baak J, Wisse-Brekelmans E, Fleege J, et al. Assessment of the risk on endometrial cancer in hyperplasia, by means of morphological and morphometrical features. *Pathol Res Pract*. 1992;188:856-9.
12. Jacques SM, Qureshi F, Munkarah A, et al. Interinstitutional surgical pathology review in gynecologic oncology: endometrial cancer in hysterectomy specimens. *Int J Gynecol Pathol*. 1998;17:42-5.
13. Disaia PJ, Creasman WT, Boronow RC, et al. Risk factors and recurrent patterns in stage I endometrial cancer. *Am J Obstet Gynecol*. 1985;151:1009-15.
14. Ferenzy A, Gelfand M. The biologic significance of cytologic atypia in progestagen-treated endometrial hyperplasia. *Am J Obstet Gynecol*. 1989;160:126-31.
15. Hammond R, Johnson J. Endometrial hyperplasia. *Obstet Gynecol*. 2004;14:99-103.
16. Hunter JE, Tritz DE, Howell MG, et al. The prognostic and therapeutic implications of cytologic atypia in patients with endometrial hyperplasia. *Gynecol Oncol*. 1994;55:64-71.
17. King A, Seraj IM, Wagner RJ. Stromal invasion in endometrial adenocarcinoma. *Am J Obstet Gynecol*. 1984;149:10-3.
18. Trimble CL, Kauderer J, Silverberg S, et al. Concurrent endometrial carcinoma in women with biopsy diagnosis of atypical endometrial hyperplasia: a Gynecologic Oncology Group Study. *Gynecol Oncol*. 2004;94:393-4.