

378 María Moreno-Cid García-Suelto
Ana Pascual Pedreño
Yasmina Cabrera Guerra
Eduardo Rodríguez Rodríguez
Mazhar Cherekli Kaloup

Servicio de Obstetricia y Ginecología. Hospital General La Mancha Centro. Alcázar de San Juan (Ciudad Real). España.

Correspondencia:
Dra. M. Moreno-Cid García-Suelto.
C/ Enebro, 16. 13600 Alcázar de San Juan (Ciudad Real). España.
Correo electrónico: mmorenocid@gmail.com

Fecha de recepción: 28/5/2008.
Aceptado para su publicación: 17/3/2009.

RESUMEN

Objetivo: Analizar la validez de la aplicación de la histeroscopia y de la biopsia endometrial en el diagnóstico diferencial entre el grupo de hiperplasias de endometrio sin atipias y el grupo de hiperplasias que presentó atipias en nuestro medio.

Pacientes y métodos: Estudio descriptivo transversal que analiza los casos diagnosticados como hiperplasia de endometrio por histología en nuestra unidad de histeroscopia entre los años 2000 y 2007. Comprende 121 hiperplasias de un total de 4.808 histeroscopias realizadas.

Resultados: La sensibilidad y la especificidad de la biopsia endometrial para el diagnóstico histológico definitivo en los casos de cirugía fueron del 72 y el 83%.

La sensibilidad y la especificidad de la correlación entre el diagnóstico histeroscópico y el grupo de hiperplasia diagnosticado por biopsia endometrial fueron del 45,8 y del 95,8%. La sensibilidad aumentó hasta el 59% cuando consideramos la histología de la pieza quirúrgica.

Conclusiones: La histeroscopia, como método aislado, presenta una moderada sensibilidad y una muy alta especificidad en el diagnóstico de las

Validez de la histeroscopia y de la biopsia endometrial en el diagnóstico diferencial de las hiperplasias

Validity of hysteroscopy and endometrial biopsy in the differential diagnosis of endometrial hyperplasias

hiperplasias con atipias. La biopsia endometrial dirigida, como prueba diagnóstica, tiene mayor sensibilidad pero menor especificidad que la histeroscopia para el diagnóstico diferencial entre los dos grupos de hiperplasia considerados.

PALABRAS CLAVE

Hiperplasia de endometrio. Histeroscopia. Biopsia endometrial.

ABSTRACT

Objective: To evaluate the usefulness of hysteroscopy and endometrial biopsy in the differential diagnosis of atypical endometrial hyperplasia and endometrial hyperplasia without atypias.

Patients and methods: Descriptive cross-sectional study that analyses the cases of endometrial hyperplasia diagnosed in our Hysteroscopic Unit between the years 2000 and 2007. The study includes 121 hyperplasias out of 4808 hysteroscopies performed.

Results: The sensitivity and specificity of the endometrial biopsy for the definitive histological

diagnosis was 72% and 83% in the surgery cases. The sensitivity and specificity of the correlation between the hysteroscopic diagnosis and the group of hyperplasia diagnosed by endometrial biopsy was 45.8% and 95.8%. The sensitivity increased to 59% when we take into account the histology of the surgical specimen.

Conclusions: Hysteroscopy, as an isolated method of diagnosis, has a moderate sensitivity and high specificity in the diagnosis of atypical endometrial hyperplasia. The endometrial biopsy has higher sensitivity but lower specificity than hysteroscopy in the diagnosis of atypical endometrial hyperplasia.

KEY WORDS

Endometrial hyperplasia. Hysteroscopy. Endometrial biopsy.

INTRODUCCIÓN

La hiperplasia endometrial es un diagnóstico histológico. Se caracteriza por una proliferación de las glándulas endometriales que alteran la relación entre las glándulas y el estroma del endometrio normal.

La relación entre la hiperplasia endometrial y el cáncer de endometrio se describió por primera vez por Cullen, en 1900¹. En los últimos 40 años fueron numerosas las clasificaciones histológicas y las hipótesis sobre el potencial oncogénico de las hiperplasias²; actualmente se acepta que la atipia celular es el factor pronóstico más importante³.

Por tanto, el diagnóstico y la clasificación correctos de la hiperplasia endometrial deberían ser unas de las principales metas dentro de un programa de diagnóstico temprano del cáncer de endometrio. La hysteroscopia, al permitir la visualización de lesiones compatibles con esta afección y la selección de pacientes para biopsia de endometrio, es la técnica de elección.

Nuestro objetivo con este estudio es analizar la utilidad que tiene la aplicación de la hysteroscopia con biopsia dirigida en el diagnóstico diferencial de las hiperplasias de endometrio en nuestro medio.

PACIENTES Y MÉTODOS

Estudio descriptivo transversal que analiza los casos diagnosticados histológicamente como hiperplasia de endometrio en la unidad de hysteroscopia del servicio de ginecología y obstetricia del Hospital General La Mancha Centro, entre el 1 de enero de 2000 y el 21 de diciembre de 2007.

En ese período se realizaron 4.808 hysteroscopias. De éstas se diagnosticaron 121 hiperplasias de endometrio, 97 de ellas sin atipias y 24 con atipias.

En todas las pacientes se realizó una hysteroscopia seguida de biopsia endometrial dirigida, de forma ambulatoria sin anestesia, y posteriormente una hysterectomía en 46 de los casos (26 hiperplasias sin atipias y 20 con atipias). La indicación de cirugía en el caso de hiperplasia sin atipias fue por enfermedad concomitante (útero polimiotomoso o patología anexial) o por persistencia de la hiperplasia tras tratamiento médico. No se realizó hysterectomía en 4 de los casos de hiperplasia con atipias por contraindicación quirúrgica en un caso, por negativa de la paciente a ser intervenida en 2 de los casos y por defunción previa a la cirugía en el restante.

Las hysteroscopias se practicaron con un hysteroscopio diagnóstico tipo Betocchi de flujo continuo, marca Storz, con vaina operativa de 5 fr. Utilizamos suero salino como medio de distensión.

En el análisis hysteroscópico, definimos como endometrio normal todo endometrio con características proliferativas o secretoras en mujeres premenopáusicas y atrófico en las mujeres posmenopáusicas.

Para la valoración hysteroscópica de las hiperplasias utilizamos la clasificación de Mencaglia y Hamou⁴, donde la hiperplasia endometrial de bajo riesgo (HBR) se caracteriza por variados y múltiples cambios hysteroscopicos. Así, clasificamos en este grupo a las pacientes cuando visualizamos aumento de grosor endometrial, presencia de dilatación quística, aumento de la vascularización con características típicas, formaciones polipoideas múltiples o disposición irregular de los orificios glandulares. Se asocia a un efecto estrogénico y responde bien al tratamiento hormonal. Estas imágenes representarían en su mayoría las hiperplasias simples y complejas sin atipias.

En la hiperplasia endometrial de alto riesgo (HAR) los aspectos hysteroscopicos son similares a las lesio-

Tabla 1. Distribución de las hiperplasias según la clasificación histológica de la biopsia endometrial y la edad media de las pacientes

<i>Tipo de hiperplasia</i>	<i>N.º</i>	<i>%</i>	<i>Edad media (años)</i>	<i>p*</i>
Simple	80	66,1	50,07	
Compleja	17	14	55,5	
Simple con atipias	3	2,5	62,5	0,002
Compleja con atipias	21	17,4	59,45	
Total	121	100	52,77	

*Significación obtenida por medio de análisis de la varianza (ANOVA).

nes preneoplásicas o neoplásicas. Existen distorsiones arquitectónicas muy variadas. Clasificamos en este grupo a las pacientes cuya histeroscopia presentaba lesiones con aspecto polipoide y vascularización visible, y patológica con vasos superficiales arborescentes o en tirabuzón que rodeaban grupos de orificios glandulares o excrescencias con apariencia «cerebroide» de mucosa. Correspondían histológicamente, en su gran mayoría, a la hiperplasia simple y compleja con atipias y a los adenocarcinomas.

La clasificación utilizada por el servicio de anatomía patológica, tanto en las biopsias endometriales como en las piezas quirúrgicas, fue la aceptada por la Sociedad Internacional de Patólogos Ginecólogos (ISGP) y la Organización Mundial de la Salud (OMS) en 1994⁵, que divide las hiperplasias según el patrón arquitectural de las glándulas y del estroma (simple o compleja), y según la presencia o ausencia de atipia celular.

Para el tratamiento de los datos se utilizó el programa estadístico SPSS 15.0. Para el análisis estadístico descriptivo, se utilizaron frecuencias absolutas y relativas para las variables cualitativas, y media ± desviación estándar para las variables cuantitativas. En la estadística inferencial, para las variables cualitativas-cualitativas se empleó la prueba de la χ^2 de Pearson. En el caso de variables cualitativas-cuantitativas, se empleó la prueba de ANOVA.

Para el análisis de la validez de la prueba diagnóstica en la discriminación entre los grupos de hiperplasia estudiados, se consideraron como casos positivos todos los incluidos en el grupo de HAR (cuando se evaluó el diagnóstico por histeroscopia) y los diagnosticados como hiperplasia con atipias (cuando se valoró el diagnóstico por biopsia endometrial).

Calificamos de resultados acordes aquellos en que coinciden los diagnósticos de las dos variables relacionadas en cada asociación. Se consideran casos infravalorados o por defecto los clasificados como normal o HBR por la histeroscopia, y como hiperplasias con atipias o adenocarcinomas en el resultado anatomo-patológico. Se consideran casos sobrevalorados o por exceso todos los diagnosticados como HAR por la histeroscopia y como normales o hiperplasia sin atipias en el diagnóstico histológico.

RESULTADOS

La distribución de las diferentes hiperplasias, según la biopsia de endometrio y la edad media de aparición, se describe en la tabla 1. El porcentaje de muestras con atipias fue del 19,8% y la diferencia en cuanto a la edad según los grupos presentó significación estadística, con una media de 51 años en las hiperplasias sin atipias y de 59,8 en las que presentan atipia celular.

La indicación más frecuente para la realización de la histeroscopia fueron las hiperpolimenorreas en los casos de hiperplasias sin atipias y la metrorragia posmenopáusica en el resto (tabla 2).

El 29,9% de las pacientes con hiperplasia sin atipias fueron posmenopáusicas frente al 75% de las pacientes en las que se encontraron atipias en la biopsia endometrial (tabla 3).

Cuando analizamos los hallazgos histeroscópicos, el diagnóstico más frecuente fue el de HBR (77 pacientes), seguido de endometrio normal en 29 casos y HAR en 15 pacientes. Al analizar el grado de correlación entre el diagnóstico por histeroscopia y el

Tabla 2. Indicación de la histeroscopia en mujeres con hiperplasia

Grupo de hiperplasia	Ecografía patológica	Indicaciones			Significación estadística*
		Hiperpolimenorrea	Metrorrágia posmenopáusica	Seguimiento de PP	
Sin atipias	30 (81,1%)	40 (95,2%)	16 (53,3%)	11 (91,7%)	$\chi^2 = 20,60$ gl = 3 p < 0,001
Con atipias	7 (18,9%)	2 (4,8%)	14 (46,7%)	1 (8,3%)	

PP: patología previa.

*Significación obtenida con la prueba de la χ^2 de Pearson.**Tabla 3.** Relación entre el grupo de hiperplasia y el estado hormonal de las pacientes

Grupo de hiperplasia	Estado hormonal		Significación estadística*
	Premenopáusica	Posmenopáusica	
Sin atipias	68 (70,1%)	29 (29,9%)	$\chi^2 = 16,47$ gl = 1 p < 0,001
Con atipias	6 (25%)	18 (75%)	

*Significación obtenida con la prueba de la χ^2 de Pearson.**Tabla 4.** Correlación entre el diagnóstico histeroscópico y la histología de la biopsia endometrial

AP biopsia endometrial	Diagnóstico histeroscópico			Significación estadística*
	Normal	HBR	HAR	
Hiperplasia sin atipias	26 (26,8%)	67 (69,1%)	4 (4,1%)	$\chi^2 = 30,91$ gl = 2 p < 0,001
Hiperplasia con atipias	3 (12,5%)	10 (41,7%)	11 (45,8%)	
Total	29 (24%)	77 (63,6%)	15 (12,4%)	

AP: anatomía patológica; HAR: hiperplasia de alto riesgo; HBR: hiperplasia de bajo riesgo.

*Significación obtenida con la prueba de la χ^2 de Pearson.

grupo de hiperplasia diagnosticado por biopsia endometrial, encontramos un resultado acorde en 78 pacientes (64,4%) y un resultado no acorde en el resto, con una infravaloración del diagnóstico histológico en 39 mujeres (32,23%) y una sobrevaloración en 4 casos (3,3%). Estos datos se representan en la tabla 4. También debemos destacar la presencia de casos discordantes extremos, como las 4 pacientes en que el diagnóstico histeroscópico fue de HAR y el histológico correspondió a una hiperplasia sin atipias, así como 3 casos en los que el aspecto por histeroscopia fue de un endometrio normal y en la biopsia se encontraron atipias. Por tanto, la sensibilidad, la especificidad, el valor predictivo positivo (VPP) y el valor predictivo negativo (VPN) de la histeroscopia para el diagnóstico diferencial entre

las hiperplasias sin atipias y con atipias diagnosticadas mediante biopsia endometrial fueron en nuestro estudio del 45,8, el 95,8, el 73,3 y el 87,7%, respectivamente.

En los 46 casos en que se realizó cirugía podemos analizar la correlación entre la anatomía patológica definitiva y el diagnóstico histeroscópico de sospecha (tabla 5). En 31 casos (67,39%) los resultados fueron acordes y en el resto fueron discordantes. De estos últimos, el diagnóstico histeroscópico infravaloró 9 (19,56%) casos y sobrevaloró 6 (13,04%). De los 9 casos infravalorados, 5 fueron adenocarcinomas y de los 14 con diagnóstico de HAR, sólo uno de ellos fue una hiperplasia sin atipias. La sensibilidad, la especificidad, el VPP y VPN de la histeroscopia para el diagnóstico diferencial

Tabla 5. Correlación entre el diagnóstico histeroscópico y la histología definitiva tras la cirugía

Diagnóstico histeroscópico	Histología definitiva					
	SP	HS	HC	HSA	HCA	Adenocarcinoma
Normal, n (%)	5 (83,3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (16,7)	0 (0)
HBR, n (%)	5 (19,2)	10 (38,5)	3 (11,5)	0 (0)	3 (11,5)	5 (19,2)
HAR, n (%)	0 (0)	0 (0)	1 (7,1)	1 (7,1)	1 (7,1)	11 (78,6)
Total, n (%)	10 (21,7)	10 (21,7)	4 (8,7)	1 (2,2)	5 (10,9)	16 (34,8)

HAR: hiperplasia de alto riesgo; HBR: hiperplasia de bajo riesgo; HC: hiperplasia compleja; HCA: hiperplasia compleja con atipias;

HS: hiperplasia simple; HSA: hiperplasia simple con atipias; SP: sin patología.

No es posible obtener significación estadística debido a la vulneración de los supuestos de aplicación de la prueba de la χ^2 de Pearson.**Tabla 6.** Correlación entre la histología de la biopsia endometrial y la de la histerectomía

Histología definitiva Tipo de hiperplasia	Histología definitiva					
	SP	HS	HC	HSA	HCA	Adenocarcinoma
HS, n (%)	8 (42,1)	8 (42,1)	0 (0)	0 (0)	1 (5,3)	2 (10,5)
HC, n (%)	1 (14,3)	0 (0)	3 (42,9)	0 (0)	0 (0)	3 (42,9)
HSA, n (%)	1 (33,3)	0 (0)	0 (0)	1 (33,3)	0 (0)	1 (33,3)
HCA, n (%)	0 (0)	2 (11,8)	1 (5,9)	0 (0)	4 (23,5)	10 (58,8)
Total, n (%)	10 (21,7)	10 (21,7)	4 (8,7)	1 (2,2)	5 (10,9)	16 (34,8)

HC: hiperplasia compleja; HCA: hiperplasia compleja con atipias; HS: hiperplasia simple; HSA: hiperplasia simple con atipias;

SP: sin patología.

No es posible obtener significación estadística debido a la vulneración de los supuestos de aplicación de la prueba de la χ^2 de Pearson.

entre el grupo de endometrio normal-hiperplasias sin atipias y el grupo de hiperplasias con atipias-adenocarcinoma fueron del 59, el 95,8%, el 92,8% y 71,8%, respectivamente.

Cuando comparamos el diagnóstico del tipo de hiperplasia por biopsia endometrial con la histología definitiva en los casos de cirugía, el resultado fue acorde en 16 (34,78%) pacientes y discordante en 30 (65,22%). La biopsia infravaloró 17 (36,95%) casos y sobrevaloró 13 (28,26%). Los resultados se exponen en la tabla 6. Cabe destacar 2 casos de hiperplasia simple y 3 de hiperplasia compleja que fueron adenocarcinomas y un caso de hiperplasia simple con atipias en cuya pieza quirúrgica no se observó patología. En este caso la sensibilidad, la especificidad, el VPP y el VPN de la biopsia endometrial para el diagnóstico definitivo en la pieza quirúrgica fueron del 72, el 83, el 80 y el 76,9%, respectivamente.

Por último, de los 16 adenocarcinomas encontrados en la histología definitiva tras histerectomías, todos fueron endometroides, 14 de ellos bien diferenciados (G1) y 2 moderadamente diferenciados

(G2). El estadio fue IA en 4 casos, IB en 9 y IC en 3 de las pacientes. De todos ellos, 11 (78,6%) se clasificaron como HAR por la histeroscopia frente a los 5 que se incluyeron en el grupo de bajo riesgo (tabla 5).

DISCUSIÓN

La sintomatología más frecuente en las pacientes con hiperplasia endometrial es la metrorragia⁶. En nuestro estudio fue también el motivo más frecuente de realización de histeroscopias, con un porcentaje superior en el grupo de hiperplasia sin atipias, seguido de los hallazgos de patología endometrial tras la ecografía.

La clasificación que hoy día prevalece en relación con las hiperplasias es la descrita en su inicio por Silverberg y Kurman, y aceptada por la ISGP y la OMS en 1994⁵. Se define como hiperplasia endometrial todo crecimiento anormal del endometrio que se acompañe de diversos grados y combinaciones

de alteración arquitectural, estratificación y atipia epitelial. La mayor utilidad de esta clasificación es la correlación de los diferentes tipos con el riesgo de desarrollar malignidad; la atipia es el factor pronóstico más importante³, que sin tratamiento tiene un riesgo aproximado de progresar a adenocarcinoma del 23% frente a un 1,6% de las hiperplasias sin atipias⁷. También es importante reseñar que es frecuente la coexistencia de hiperplasia con atipias y adenocarcinoma en la misma paciente, con una frecuencia que oscila entre 17 y 52% según los estudios⁸. Existe una alta variabilidad interobservador en el diagnóstico histológico de estas lesiones al aplicar esta clasificación; es especialmente problemático a la hora de diferenciar la hiperplasia compleja con atipias del adenocarcinoma endometrioide bien diferenciado, con un grado de acuerdo que varía entre el 38 y el 69%⁹⁻¹¹.

Para intentar superar estas dificultades diagnósticas y aumentar la correlación entre el diagnóstico histológico de las biopsias endometriales y el definitivo, sobre todo en cuanto la presencia o ausencia de carcinoma endometrial, han surgido otras clasificaciones. La simplificación del actual sistema, incluyendo en un grupo a las hiperplasias sin atipias y en otro a las hiperplasias con atipias y el adenocarcinoma bien diferenciado, ha logrado aumentar el grado de concordancia diagnóstica¹².

El Endometrial Collaborative Group¹³ propone otra clasificación alternativa en el año 2000, utilizando los términos de hiperplasia endometrial (EH), neoplasia intraepitelial endometrial (EIN) y adenocarcinoma, basada fundamentalmente en datos experimentales. Esta división tiene implicaciones en cuanto al manejo clínico de estas pacientes, ya que la EH es la expresión de los cambios producidos por un efecto estrogénico mantenido, típicamente observado en la anovulación y, sin embargo, la EIN se puede considerar un estado preneoplásico. Así, dentro de las clásicas hiperplasias sin atipias se encontrarían algunas que serían catalogadas como EIN y también se incluirían dentro de este grupo los adenocarcinomas no infiltrantes, por la gran dificultad que el patólogo encuentra para diferenciarlo de las hiperplasias con atipias actuales. Esta clasificación ha demostrado una alta reproducibilidad interobservador y algún estudio ha intentado evaluar su valor predictivo en la progresión de las hiperplasias de endometrio hacia

malignidad en comparación con el valor predictivo de la actual clasificación¹⁴. Sin embargo, actualmente, y a pesar de sus ventajas, no ha tenido la aceptación esperada.

A la dificultad del diagnóstico histológico de los diferentes tipos de hiperplasia se añade la discordancia entre los resultados de la biopsia endometrial y la anatomía patológica definitiva, tanto por los criterios histológicos aplicados como por la limitación de la muestra obtenida. Los estudios realizados encuentran una sensibilidad diagnóstica de la biopsia endometrial para el conjunto de las hiperplasias de un 58%¹⁵.

En nuestro estudio, la sensibilidad y la especificidad de la biopsia endometrial para la correcta clasificación de los grupos de hiperplasia fueron del 72 y el 83%, respectivamente, con un porcentaje de resultados acordes del 34,7%.

En cuanto al valor de la histeroscopia en el diagnóstico de las hiperplasias como grupo homogéneo, sin realizar distinción entre los diferentes tipos, los resultados encontrados en la literatura científica son bastante homogéneos, con una sensibilidad en torno al 70% y una especificidad del 95%¹⁶⁻¹⁹.

Distintos autores estudian el grado de correlación entre el diagnóstico por histeroscopia y el resultado histológico, y es difícil la comparación de resultados por la diferente distribución de los grupos considerados en los estudios. Garuti et al¹⁸ estudian la correlación para el grupo de hiperplasias simples, por un lado, y de complejas y complejas con atipia, por otro, y encuentran un porcentaje de muestras acordes de un 38,4 y un 58,9%, respectivamente, con un 13,7 y un 1,3% de casos infravalorados.

Butureanu et al²⁰ comparan el grado de correlación entre el diagnóstico histeroscópico y el de la biopsia endometrial según la clasificación histológica utilizada; encuentran un 76% de muestras acordes cuando utilizan la clasificación clásica de Kurman⁵ y hasta un 90,26% cuando utilizan las clasificaciones simplificadas, que dividen las hiperplasias en 2 grupos^{12,13}. Estos autores confirman el diagnóstico con la obtención de muestras amplias mediante legrado.

Los trabajos que clasifican en grupos diferentes los adenocarcinomas y las hiperplasias atípicas consiguen un bajo porcentaje de casos acordes (27,2%), con un 27,2% de casos infravalorados y un 45,6% de casos sobrevalorados²¹.

384

En nuestro trabajo, los casos acordes fueron el 64,4% en las biopsias endometriales y aumentaron al 67,39% en aquellos de los que disponemos de la histología definitiva. Los casos infravalorados disminuyeron del 32,3 al 19,56% y los sobrevalorados aumentaron del 3,3 al 13% en los casos en que se pudo confirmar el diagnóstico tras la cirugía. La sensibilidad aumentó, por tanto, sensiblemente, alcanzó un 59%, y la especificidad se mantuvo en 95,8%. En comparación, en estos casos, la biopsia endometrial fue más sensible para el diagnóstico diferencial de las hiperplasias (72%) pero menos específica (80%).

Por último, el análisis de la detección de los adenocarcinomas por histeroscopia tiene el rasgo común en los diferentes estudios de ser muy específico, y son aislados los casos de carcinomas de endometrio en los que el aspecto histeroscópico es normal²². Nuestro trabajo coincide con estos autores, ya que aunque el 19,2% de los adenocarcinomas se clasificaron en el grupo de HBR, no encontramos ninguno en las pacientes con un diagnóstico de normalidad en la histeroscopia.

CONCLUSIONES

La histeroscopia, como método aislado, presenta una moderada sensibilidad y una muy alta especificidad en el diagnóstico de las hiperplasias con atipias.

La biopsia endometrial dirigida, como prueba diagnóstica, tiene mayor sensibilidad pero menor especificidad que la histeroscopia para el diagnóstico diferencial entre los 2 grupos de hiperplasia considerados.

Son necesarios nuevos estudios, con una muestra más amplia de los casos con anatomía patológica definitiva, para valorar si la histología de la biopsia endometrial contribuye a infravalorar la sensibilidad de la histeroscopia como prueba diagnóstica en la discriminación de las hiperplasias con atipias.

Por tanto, la histeroscopia como único método diagnóstico presenta una eficacia limitada en la discriminación de las hiperplasias, pero es indudable su papel como método diagnóstico de primera línea en estos procesos.

BIBLIOGRAFÍA

1. Cullen TS. Cancer of the uterus. New York: D. Appleton and Co.; 1900.
2. Janicek MF, Rosenshein NB. Invasive endometrial cancer in uteri resected for atypical endometrial hyperplasia. *Gynecol Oncol*. 1994;52:373-8.
3. Hunter JE, Tritz DE, Howell MG, DePriest PD, Gallion HH, Andrews SJ, Buckley SB, et al. The prognostic and therapeutic implications of cytologic atypia in patients with endometrial hyperplasia. *Gynecol Oncol*. 1994;55:66-71.
4. Mencaglia L, Hamou J. Histeroscopia en pacientes con cáncer de endometrio e hiperplasia endometrial. En: Manual de histeroscopia diagnóstica y quirúrgica. Tuttlingen: Endo-Press; 2002. p. 28-32.
5. Kurman RJ, Norris HJ. Endometrial hyperplasia and related cellular changes. En: Kurman RJ, editor. Blaustein's Pathology of the Female Genital Tract. 4th ed. New York: Springer-Verlag; 1994. p. 411-38.
6. Lerner J, Timor-Tritsch I, Monteagudo A. Use of transvaginal sonography in the evaluation of endometrial hyperplasia and carcinoma. *Obstet Gynecol Surv*. 1996;51:718-25.
7. 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.
8. Trimble CL, Kauderer J, Zaino R, Silverberg S, Lim PC, Burke JJ 2nd, et al. Concurrent endometrial carcinoma in women with a biopsy diagnosis of atypical endometrial hyperplasia: a Gynecologic Oncology Group Study. *Cancer*. 2006;106:812-9.
9. Zaino RJ, Kauderer J, Trimble CL, Silverberg SG, Curtin JP, Lim PC, et al. Reproducibility of the diagnosis of atypical endometrial hyperplasia: a gynecologic oncology group study. *Cancer*. 2006;106:804-11.
10. Kendall BS, Ronnett BM, Isacson C, Cho KR, Hedrick L, Diner-West M, et al. Reproducibility of the diagnosis of endometrial hyperplasia, atypical hyperplasia, and well-differentiated carcinoma. *Am J Surg Pathol*. 1998;22:1012-9.
11. Skov BG, Broholm H, Engel U, Franzmann MB, Nielsen AL, Lauritzen AF, et al. Comparison of the reproducibility of the WHO classifications of 1975 and 1994 of endometrial hyperplasia. *Int J Gynecol Pathol*. 1997;16:33-7.
12. Bergeron C, Nogales FF, Masseroli M, Abeler V, Duvillard P, Müller-Holzner E, et al. A multicentric European study testing

- the reproducibility 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.
13. Mutter GL. Endometrial intraepithelial neoplasia (EIN): Will it bring order to chaos? The Endometrial Collaborative Group. *Gynecol Oncol.* 2000;76:287-90.
 14. Baak JP, Ørbo A, Van Diest PJ, Jiwa M, De Bruin P, Broekaert M, et al. Prospective multicenter evaluation of the morphometric D-score for prediction of the outcome of endometrial hyperplasias. *Am J Surg Pathol.* 2001;25:930-5.
 15. Clark TJ, Mann CH, Shah N, Khan KS, Song F, Gupta JK. Accuracy of outpatient endometrial biopsy in the diagnosis of endometrial hyperplasia. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2001;80:784-93.
 16. Arslan S, Aytan H, Gunayeli I, Koc O, Tuncay G, Tapisiz OL. Office hysteroscopic evaluation of endometrium: can we hit the target? *Arch Gynecol Obstet.* 2005;271:200-2.
 17. Vasile C, Piazza M. Accuracy of office hysteroscopy in the diagnosis of endometrial hyperplasia. *Clin Exp Obstet Gynecol.* 2003;30:223-5.
 18. Garuti G, Cellani F, Garzia D, Colonnelli M, Luerti M. Accuracy of hysteroscopic diagnosis of endometrial hyperplasia: a retrospective study of 323 patients. *J Minim Invasive Gynecol.* 2005;12:247-53.
 19. Torrejon R, Fernandez-Alba JJ, Carnicer I, Martin A, Castro C, García-Cabanillas J, et al. The value of hysteroscopic exploration for abnormal uterine bleeding. *J Am Assoc Gynecol Laparosc.* 1997;4:453-6.
 20. Butureanu SA, Socolov RM, Pricop F, Gafitanu DM. Diagnostic hysteroscopy in endometrial hyperplasia. *Gynecol Obstet Invest.* 2005;59:59-61.
 21. Kimura T, Kamiura S, Komoto T, Seino H, Tenma K, Ohta Y, et al. Clinical over-and under-estimation in patients who underwent hysterectomy for atypical endometrial hyperplasia diagnosed by endometrial biopsy: the predictive value of clinical parameters and diagnostic imaging. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2003;108:213-6.
 22. Lasmar RB, Barrozo PR, De Oliveira MA, Coutinho ES, Dias R. Validation of hysteroscopic view in cases of endometrial hyperplasia and cancer in patients with abnormal uterine bleeding. *J Minim Invasive Gynecol.* 2006;13:409-12.