

UNIVERSIDAD DE SANTIAGO DE COMPOSTELA
FACULTAD DE MEDICINA Y ODONTOLOGÍA
DEPARTAMENTO DE
OBSTETRICIA Y GINECOLOGÍA

PATOLOGÍA ENDOMETRIAL
EN EL CÁNCER DE MAMA

Tesis realizada y presentada por

Javier Valdés Pons

para optar al Grado de Doctor

ISBN 978-84-9887-726-7 (Edición digital PDF)

UNIVERSIDAD DE SANTIAGO DE COMPOSTELA
FACULTAD DE MEDICINA Y ODONTOLOGÍA
DEPARTAMENTO DE
OBSTETRICIA Y GINECOLOGÍA

PATOLOGÍA ENDOMETRIAL
EN EL CÁNCER DE MAMA

Tesis realizada y presentada por

Javier Valdés Pons

para optar al Grado de Doctor

2011

Directores de la Tesis:

Dr. Jorge F. Cameselle Teijeiro

Doctor en Medicina y Cirugía
Instituto de Patología e Inmunología de la Universidad de Oporto

Prof. Dr. Alejandro Novo Domínguez

Catedrático de Obstetricia y Ginecología
Facultad de Medicina de Santiago de Compostela

D. Jorge F. Cameselle Teijeiro, Doctor en Medicina y Cirugía y
D. Alejandro Novo Domínguez, Catedrático de Obstetricia y
Ginecología del Departamento de Obstetricia y Ginecología de la
Universidad de Santiago de Compostela

CERTIFICAN:

Que el trabajo de investigación titulado “` **PATOLOGÍA ENDOMETRIAL
EN EL CÁNCER DE MAMA**”, presentado por D. **Javier Valdés Pons**
para optar al Grado de Doctor en Medicina y Cirugía, ha sido realizado
bajo nuestra dirección.

Revisado el mismo, quedamos conformes con su presentación para ser
juzgado como Tesis Doctoral por el correspondiente tribunal.

Para que conste a los efectos oportunos, firmamos el presente certificado
en Santiago de Compostela a 19 de Enero del año 2011.

Fdo.:

**Dr. Jorge F. Cameselle
Teijeiro**

Fdo.:

**Prof. Dr. Alejandro Novo
Domínguez**

Agradecimientos

Cuando comencé este trabajo de investigación, hace ya varios años, recibí el apoyo de muchos compañeros y amigos. Ahora al finalizarlo, hago balance de la ayuda recibida y me doy cuenta de que la colaboración de cada uno de ellos ha sido imprescindible para la conclusión de esta Tesis.

Mi agradecimiento especial:

Al *Dr. Jorge F. Cameselle Teijeiro*, Doctor en Medicina y Cirugía. Su entusiasmo, generosidad, constancia y dedicación en la investigación del cáncer de mama han sido los verdaderos motores para la realización de este trabajo. A su mujer, la *Dra. María Emilia Cortizo Torres*, por las numerosas sugerencias aportadas, y a *sus hijos – Ignacio y Lucía* - por la colaboración en su trabajo.

Al *Prof. Dr. Alejandro Novo Domínguez*, Catedrático de Obstetricia y Ginecología de la Facultad de Medicina de Santiago de Compostela, por su hospitalidad, la confianza y el apoyo que en todo momento me ha brindado. Durante mi época de estudiante, la calidad de sus clases hicieron despertar en mí el interés por la Ginecología, y posteriormente gracias a las facilidades que me ha dado he podido desarrollar este trabajo de investigación.

Al *Prof. Dr. Fernando Carlos Schmitt*, Director del Instituto de Patología e Inmunología Molecular de la Universidad de Oporto (IPATIMUP). Experto en patología mamaria cuyo prestigio es reconocido internacionalmente, por el constante apoyo que brinda a nuestro grupo de investigación, del que es una pieza clave. Hago extensivo este agradecimiento a todo el personal de la *Unidad de Investigación de Patología Mamaria del IPATIMUP* (Oporto), por su trabajo y las facilidades dadas para la elaboración de este estudio.

Al *Dr. Enrique Fluiters*, médico de Familia, por su generosidad y talento. Su ingenio y asesoramiento me han permitido comprender los aspectos estadísticos más importantes de nuestra investigación.

Al *Profesor Dr. Avelino Senra Varela*, Catedrático de Medicina, su libro "La Tesis Doctoral en Medicina" me ha servido para iniciarme en la metodología de la investigación científica y ha sido una guía para la elaboración de mi propia Tesis Doctoral. Los médicos gallegos siempre le estaremos agradecidos.

A los Doctores *Rosa Mallo Alonso y Gonzalo de Castro Parga*, radióloga y cirujano, miembros del Proyecto Águeda Cáncer de Mama y de la Unidad de Mama del Complejo Hospitalario Universitario de Vigo (CHUVI). Su disposición, capacidad de trabajo, y colaboración continua son estimulantes tanto para el trabajo cotidiano como para la investigación en esta materia. Hago extensivo este agradecimiento al resto de mis compañeros del *grupo de investigación de enfermedades mamarias del área sanitaria del sur de Pontevedra (proyecto Águeda-Vigo)* y a los compañeros de la Unidad de Mama del CHUVI por los múltiples apoyos recibidos.

Al todo el personal médico, enfermeras, auxiliares y secretarias de los *Servicios de Obstetricia y Ginecología y de Anatomía Patológica del Hospital Xeral-Cíes, CHU de Vigo*. De una manera muy especial a mis compañeras de guardia y quirófano, la *Dra. Margarita Gil, la Dra. Margarita Vega y la Dra Porto*, por todo el apoyo, ayuda y cariño que me prestan. A todos los ginecólogos de Vigo y del resto de Galicia por su amistad, y a las enfermeras de quirófano que tanto me ayudan.

A *Elisa Gayo Rodas, Olimpia Pérez Rodríguez, Ángeles Plaza Marcuño*, personal administrativo del *Servicio de Anatomía Patológica* del Complejo Hospitalario Universitario de Vigo por su constante, amable y generosa colaboración para este trabajo.

A *Arancha Barbosa Pérez, Almudena Casas Lago, María Cerdeira Domínguez, María Magdalena Durán Vaz, Yolanda Gregorio Gregorio, Pilar Outes Ruso y Rebeca Rey Otero*, personal citotécnico del *Servicio de Anatomía Patológica* del Complejo Hospitalario Universitario de Vigo que desde hace ya casi dos décadas han estado alertas en el seguimiento de la patología ginecológica de las enfermas con cáncer de mama. Alguna ya jubilada y otras con destinos laborales diferentes, todas han colaborado intensa y desinteresadamente.

A los técnicos de autopsia *Praxedes Ríos Pérez y Enrique Vázquez Santamaria*, siempre amables, atentos y generosos en la búsqueda de cualquier informe o muestra de tejido.

Al resto de personas que de una mera desinteresada y anónima vienen colaborando desde hace ya muchos años en el Proyecto Águeda – Vigo, con la finalidad de profundizar en el conocimiento del cáncer de mama. De una manera muy especial, nuestro agradecimiento para *Beatriz Fernández Pérez, Mercedes González Crespo, Amparo González Domínguez, Olga Míguez Senra, Ana Nieto Jácome, María Victoria Pombar Rodríguez, Diego Sanmartín Villar y María Souto Cortizo*.

A los *Servicios de Archivo General y Biblioteca* del Complejo Hospitalario Universitario de Vigo por las enormes facilidades dadas por todo el personal, que pese a su gran carga de trabajo colaboraron desde el anonimato con una disponibilidad excepcional.

A aquellos *amigos*, que por su actitud en la vida y disciplina constituyen para mí un ejemplo.

Y a las *enfermas de cáncer de mama*, las que están y las que ya no están. A sus familias. Todas ellas han compartido con nosotros sus recuerdos, muchos de ellos dolorosos, y han hecho que este trabajo tenga para mí un sentido especial. Gracias.

A mi madre y a mi hermana
por que siempre están y estarán conmigo.
A Paty, mi mujer, por quererme.
A Dana, mi hija, por ser como es.

ÍNDICE

AGRADECIMIENTOS	4
INTRODUCCIÓN Y OBJETIVOS	13
REVISIÓN CRÍTICA DE LA PATOLOGÍA ENDOMETRIAL.....	15
Aproximación a la patología proliferativa endometrial.....	16
Efectos endometriales del Tamoxifeno y otras hormonas exógenas.....	17
Tamoxifeno y su efecto endometrial	17
Raloxifeno y su efecto endometrial	21
Estrógenos y su efecto endometrial	21
Progestágenos y contraceptivos hormonales y su efecto endometrial	22
Terapia hormonal sustitutiva y su efecto endometrial	24
Métodos para el diagnostico endometrial	26
Legrado uterino	27
Aspiración endometrial y biopsia endometrial.....	27
Histeroscopia	28
Ecografía vaginal	31
Doppler ecográfico.....	36
Técnicas especiales de imagen	38
Biopsia endometrial	40
Histología del endometrio normal.....	40
Procesos patológicos proliferativos endometriales	42
Pólipo endometrial	42
Clasificación de los pólipos por sus rasgos histológicos	44
Cáncer de mama y pólipo endometrial.....	49
Tratamiento del pólipo endometrial	49
Hiperplasia endometrial.....	51
Terminología y clasificación de la hiperplasia.....	52
Rasgos patológicos de la hiperplasia	53
Hiperplasia atípica.....	55

Cáncer de mama e hiperplasia endometrial.....	58
Tratamiento de la hiperplasia endometrial	59
Carcinoma endometrial.....	59
Factores de riesgo del cáncer endometrial	60
Motivo y método del diagnóstico	62
Cáncer de mama y cáncer de endometrio.....	64
Clasificación de la Organización Mundial de la Salud del carcinoma endometrial.....	68
Grado histológico.....	70
Criterios para el diagnóstico del adenocarcinoma endometrial bien diferenciado.....	72
Tipos de carcinoma endometrial.....	72
Sarcomas uterinos	82
Factores pronósticos histológicos e inmunohistológicos del cáncer endometrial.....	85
Estadaje preoperatorio del cáncer de endometrio	88
Estadaje del cáncer del cuerpo uterino	89
Tratamiento del cáncer de cuerpo uterino	93
Evolución y recurrencias	99
Cáncer de endometrio hereditario.....	102
REVISIÓN CRÍTICA DEL CÁNCER DE MAMA.....	106
Introducción	107
Factores de riesgo.....	107
Clasificación del cáncer de mama por tipo histológico	109
Clasificación del cáncer de mama por grado histológico	111
Clasificación del cáncer de mama por el sistema TNM	112
Clasificación molecular del cáncer de mama	117
Concepto de cáncer de mama esporádico, familiar y hereditario.....	121
Tratamiento hormonal del cancer de mama	123
Quimioprevención del cáncer de mama.....	126
Factores pronósticos y predictivos en el cáncer de mama	127
Componente intraductal extenso y Enfermedad de Paget	128
Afectación linfática axilar y tamaño tumoral	128
Índice Pronóstico de Nottingham	129
Receptores hormonales en el cáncer de mama.....	130

Her-2/neu (human epidermal receptor proteín-2) en el cáncer de mama	130
Supervivencia	130
MATERIAL Y MÉTODOS	132
RESULTADOS DEL ESTUDIO	153
DISCUSIÓN DE RESULTADOS.....	223
CONCLUSIONES.....	251
BIBLIOGRAFÍA.....	254

Introducción y objetivos

Desde hace más de una década vengo colaborando activamente en el Proyecto Águeda-Cáncer de Mama que inició y viene coordinando el Dr. Jorge Cameselle y que cuenta con el importante apoyo del Profesor Fernando Schmitt, del Instituto de Patología Molecular e Inmunología de la Universidad de Oporto. Dicho Proyecto se centra en el estudio del Cáncer de Mama (CM) en el Área Sanitaria de Vigo, desde una perspectiva multidisciplinar, y en él venimos participando activamente algunos Ginecólogos, Radiólogos, Médicos de Familia, Patólogos, Cirujanos y Oncólogos.

El estudio de la cohorte de las mil primeras enfermas de CM se inició en 1987, y desde entonces nos hemos ido volcando de una manera intensa y prospectiva en el seguimiento de la evolución clínica de todas estas mujeres; incorporando además a nuestra base de datos, todos y cada uno de los nuevos diagnósticos de CM realizados con posterioridad hasta la actualidad. Los datos previos a 1987 se fueron obteniendo de una manera retrospectiva.

El cáncer de mama (CM) es la neoplasia maligna más frecuente (30%) entre las mujeres en nuestro medio, y constituye la principal causa de muerte femenina por cáncer entre los 35 y 54 años, siendo uno de los problemas sanitarios más importantes de la población femenina gallega. Por otra parte, la mama y el endometrio son tejidos que poseen receptores de estrógeno y de progesterona. Ambos tejidos responden a la influencia de estas hormonas y gran parte de su patología benigna y maligna se ve condicionada por esta hormonodependencia. Además, la mayoría de las enfermas de CM reciben como parte de su tratamiento una terapia hormonal (Tamoxifeno y derivados, inhibidores de la aromatasa), sustancias que son capaces de inducir alteraciones histológicas en el endometrio.

Al revisar la literatura médica, nos hemos dado cuenta de que existen importantes interrogantes todavía no dilucidados: ¿cuál es la frecuencia real – en nuestro medio – de la patología endometrial en las enfermas que han padecido cáncer de mama, centrándonos en

los tres procesos patológicos proliferativos uterinos primordiales como son el pólipo, la hiperplasia y el cáncer?. Aunque el uso del estrógeno Tamoxifeno se asocia al cáncer endometrial: ¿cuál es su riesgo relativo exacto?. ¿Cuál es el pronóstico de estos cánceres asociados al Tamoxifeno?. Y de tener un comportamiento diferente, ¿qué razones pueden explicar este motivo?.

Mi condición de Ginecólogo, y la necesidad asistencial de tener que diagnosticar y tomar decisiones terapéuticas en relación con la patología endometrial de las enfermas con el antecedente de CM fueron los principales motivos para implicarme en esta investigación que constituye mi Tesis Doctoral. Más del 10 % de los 427 cánceres de endometrio de nuestro estudio han sido operadas personalmente por mí, y el registro minucioso de los hallazgos de mis últimas 547 histeroscopias consecutivas nos han permitido una reflexión final sobre como protocolizar el seguimiento endometrial de estas enfermas con CM.

Los objetivos de esta Tesis han sido:

- Conocer el perfil, clínico, histológico e inmunohistoquímico de las series de enfermas de cáncer de mama y de cáncer de endometrio, así como su evolución clínica.
- Investigar la co-morbilidad ginecológica (patología endometrial) de las enfermas de cáncer de mama y su relación con el Tamoxifeno.
- Conocer si el cáncer de endometrio diagnosticado en las enfermas con CM tratadas con Tamoxifeno presenta un pronóstico similar o diferente al resto de las enfermas diagnosticadas de cáncer de endometrio y que no han tenido cáncer de mama.

Revisión crítica de la patología endometrial

Aproximación a la patología proliferativa endometrial

El endometrio es un tejido especial. Sus peculiaridades derivan de la gran sensibilidad de respuesta a los diferentes niveles de hormonas sexuales de la mujer, lo que genera un proceso cíclico caracterizado por un alto metabolismo y renovación celular.

No está muy clara la necesidad fisiológica de tanto desgaste celular, ya que las más de 500 menstruaciones que tendrá una mujer fértil a lo largo de su vida no tienen una justificación práctica cuando los humanos consiguen tasas reproductivas tan bajas. Quizá sea preciso para asegurar un epitelio nuevo y normal para la implantación endometrial del embrión, pero algo tan obvio probablemente no sea la única respuesta.

El conocimiento actual del tejido endometrial es limitado, pero sabemos que posee una alta susceptibilidad de desarrollar diferentes patologías proliferativas como los pólipos, las hiperplasias y los adenocarcinomas (el cáncer genital más frecuente en la mujer). Todos estos procesos proliferativos son hormonodependientes, lo que lleva a comparar este tejido al de la mama. Su forma de presentación clínica típica es el sangrado genital.

Conocemos que los estados de hiperestrogenismo mantenido sin oposición gestagénica así como el uso prolongado de Tamoxifeno se asocian a la aparición de cáncer de endometrio^{1,2,3}. Las recomendaciones del American College of Obstetrics and Gynecologists⁴ (2000) deben ser tenidas en cuenta en las mujeres que utilizan Tamoxifeno.

La forma de presentación más frecuente del cáncer endometrial es el sangrado genital^{5,6}. Pero debemos reconocer que el sangrado uterino patológico más frecuente es el sangrado uterino disfuncional. Clínicamente este sangrado indica disfunción ovulatoria. Por definición, el sangrado uterino disfuncional excluye sangrado postmenopáusico o sangrado debido a la presencia de procesos patológicos específicos tales como pólipos, hiperplasia, carcinoma, inflamación, hormonas exógenas y complicaciones del embarazo⁷. Por tanto, su reconocimiento obliga descartar procesos más severos tales como la hiperplasia y el adenocarcinoma.

Efectos endometriales del Tamoxifeno y otras hormonas exógenas.

Las mujeres reciben preparados hormonales por distintas razones, como son: control de natalidad, sangrado uterino disfuncional, síntomas peri-postmenopáusicos, endometriosis, carcinoma e hiperplasia endometrial, carcinoma de mama, y ciertos tipos de infertilidad. En general la hormona exógena es un derivado progestagénico, pero también pueden ser estrógenos e incluso hormonas androgénicas. El endometrio variará según los efectos de esas hormonas.

En los casos de sangrado anormal disfuncional, probablemente haya que realizar una biopsia endometrial por aspiración, histeroscopia o legrado, sobretodo si el tratamiento no corrige la anomalía. Otras veces la biopsia estará indicada para evaluar el estado del endometrio tras terapia hormonal, como en el caso de la hiperplasia manejada con terapia progestágena (principalmente de forma local con dispositivo intrauterino liberador de levonorgestrel) o en el seguimiento rutinario de mujeres tratadas con terapia hormonal sustitutiva o con Tamoxifeno. El tipo de hormona, la dosis, y la duración de la terapia influyen en la apariencia microscópica de la biopsia endometrial. La información clínica de la enferma ayuda a la interpretación patológica.

Tamoxifeno y su efecto endometrial

El Tamoxifeno (2-[4-[(Z)-1,2- di(fenil)but-1-enil]fenoxi]-N, N-dimetiletanamina) es un estrógeno modulador del receptor de los estrógenos que actúa como agente inhibidor (antiestrógeno) en el tejido mamario, pero como agente estimulador (estrogénico) en el metabolismo del colesterol, en la densidad mamaria y en las células endometriales⁸.



Ilustración 1.- El Doctor V Craig Jordan es considerado el científico que descubrió las propiedades preventivas del Tamoxifeno para el cáncer de mama⁹, principalmente a través de los estudios de diferentes moléculas con propiedades antiestrogénicas realizados para su Tesis Doctoral en la Universidad de Leeds

Las mujeres que reciben 20 mg de Tamoxifeno al día, poseen unas concentraciones en plasma de 4-OH-N-desmetiltamoxifen (endoxifen) de 6 a 10 veces mayores que de 4-hidroxitamoxifen (ambos metabolitos del Tamoxifeno). Mientras que para el 4-hidroxitamoxifen hay múltiples enzimas que actúan, para la formación de 4-OH-N-

desmetiltamoxifen actúa predominantemente la CYP2D6 a través de otro metabolito, el N-desmetiltamoxifen que es el metabolito más abundante. Las variaciones en la actividad de esta batería enzimática implican mayor o menor nivel en plasma del 4-OH-N-desmetiltamoxifen^{10,11}.

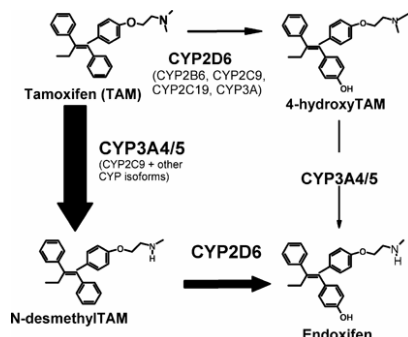


Ilustración 2.- Metabolismo orgánico del Tamoxifeno

El Tamoxifeno es una prodroga que requiere la activación metabólica para su actividad farmacológica. El 4-OH-N-desmetil-Tamoxifeno (endoxifeno) es el metabolito actualmente más relacionado con la actividad antioncogénica del Tamoxifeno. Junto con el 4-hidroxitamoxifeno, actúan sobre los receptores estrogénicos alfa y beta suprimiendo la actividad de las líneas celulares de cáncer de mama^{12,13}

El Tamoxifeno bloquea la estimulación de las células cancerígenas de mama inhibiendo la traslocación y el transporte nuclear de los receptores de estrógenos, así como modificando la conformación que adquiere el complejo hormona-receptor cambiando la respuesta final dependiente de los estrógenos^{14,15}. Un estímulo prolongado reduce la actividad ADN-polimerasa disminuyendo dicha respuesta.

El Tamoxifeno se utiliza desde hace años como tratamiento en el cáncer de mama, en sus recidivas y en la quimioprevención, con excelentes resultados^{16,17,18,19,20,21,22,23,24,25,26}. Puede ser agonista, agonista parcial o antagonista a nivel del receptor de estrógenos dependiendo del tipo celular. A nivel mamario actúa como antagonista estrogénico, aunque no siempre es así. También existe en la práctica una resistencia al efecto del fármaco. Esta resistencia puede ser intrínseca o adquirida, y para explicarla se han propuesto diferentes mecanismos. Una explicación sería la mayor o menor activación metabólica del Tamoxifeno a través de la CYP2D6. Experimentalmente y clínicamente se ha demostrado que los cánceres de mama que sobreexpresan HER2 se asocian con resistencia al tratamiento con Tamoxifeno y a la terapia hormonal en general^{27,28,29,30,31,32,33,34,35}.

El tamoxifeno ha mejorado la supervivencia en muchas mujeres con cáncer de mama, pero también es potencialmente carcinogénico a nivel endometrial^{36,37,38,39,40,41}. Las variantes genéticas del metabolismo del Tamoxifeno es posible que se asocien a un riesgo incrementado de desarrollar cáncer de endometrio por el uso de Tamoxifeno. También se

relacionan con el cáncer de endometrio los genes ERBB2, PTEN, PPARG, PGR, MIR19A y MIR21^{42,43,44}.

La mayoría de las mujeres premenopáusicas con ciclos normales que toman Tamoxifeno siguen teniendo ciclos menstruales regulares, pero algunas desarrollan amenorrea. A menudo, los niveles séricos estrogénicos y de progesterona incrementan de 2 a 3 veces su valor normal. En las mujeres postmenopáusicas el Tamoxifeno tiene un efecto estrogénico sobre el epitelio vaginal.

Diferentes estudios sugieren un pequeño incremento en la incidencia de carcinoma endometrial en enfermas de cáncer de mama que reciben Tamoxifeno^{37,40}. El riesgo relativo de desarrollar carcinoma endometrial parece estar dentro del mismo rango que el que existe con el uso de estrógenos sin oposición.

Durante años se indicó en el seguimiento de las mujeres a tratamiento con Tamoxifeno, la realización de ecografías vaginales seriadas para la valoración endometrial. Dada la baja incidencia de estos tumores, el elevado número de falsos positivos ecográficos, y que la mayoría asientan sobre lesiones proliferativas previas, actualmente (2000) se recomienda realizar ecografía previa al uso de Tamoxifeno y, si se detectan lesiones endometriales tratarlas⁴ cuestionándose la utilidad de la ecografía seriada.

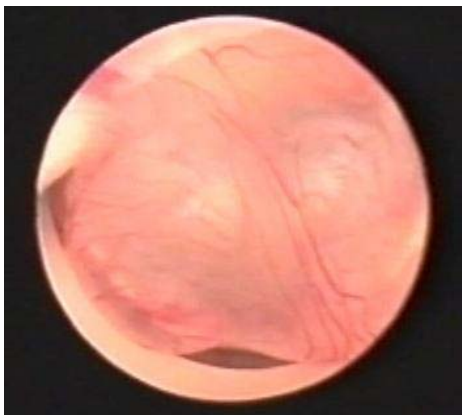
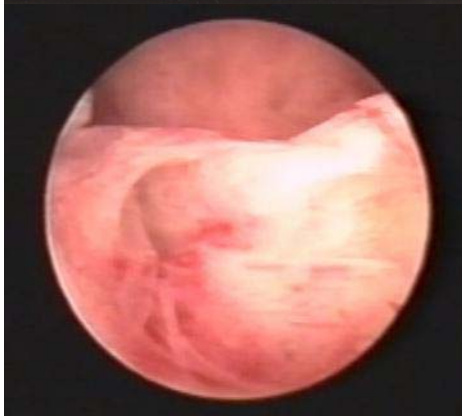


Ilustración 3.- Enferma de CM a tratamiento durante 2 años con Tamoxifeno con imagen ecográfica vaginal e imágenes de la cavidad uterina mediante histeroscopia

La mayoría de las ecografías que muestran engrosamiento endometrial, histeroscópicamente se corresponde con un endometrio atrófico-quístico benigno. La explicación de este hecho es la medición equivocada de la porción proximal del miometrio, probablemente debido a cambios vasculares locales inducidos por el Tamoxifeno

Algunos pólipos detectados en mujeres usuarias de Tamoxifeno muestran glándulas marcadamente hiperplásicas y otras muestran glándulas quísticas con cambio focal "adenomatoso" o atipia. Ocasionalmente, muestran focos de cambios secretores en las glándulas con citoplasma claro a vacuolado.

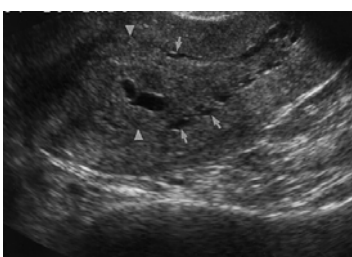


Ilustración 4.- Ecografía vaginal: pólipo en mujer a tratamiento con Tamoxifeno

Los pólipos endometriales también pueden surgir de nuevo en pacientes a tratamiento con Tamoxifeno. La mayoría de estos pólipos muestran cambios ligeramente hiperplásicos y semejan a los pólipos hiperplásicos vistos en enfermas que no reciben tratamiento hormonal. Pueden mostrar glándulas focales con citoplasmas vacuolados compatibles con cambios secretores parciales

El hecho de realizar un pretratamiento de las lesiones endometriales en usuarias de Tamoxifeno en la posmenopausia, no elimina la posibilidad de una nueva patología proliferativa endometrial^{45,46,47,48}, especialmente los pólipos (aproximadamente un 25% de los casos).

Raloxifeno y su efecto endometrial

Observado el efecto antitumoral en el cáncer de mama del Tamoxifeno, se buscaron nuevas moléculas que mantuvieran esta acción, disminuyendo el estímulo estrogénico endometrial.

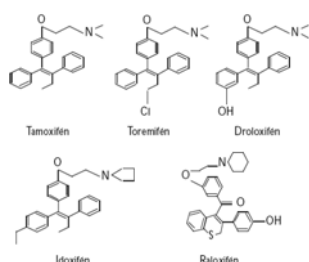


Ilustración 5.- Estructura molecular del Raloxifeno

Es un compuesto que se une al receptor de estrógeno con alta afinidad generando una potente actividad antiestrogénica y mínimo efecto uterotrófico^{49,50,51} e incluso bloquea la actividad uterotrófica del estradiol y Tamoxifeno⁵²

El Raloxifeno no tiene efecto sobre los tumores resistentes al Tamoxifeno⁵³ ni en aquellos donde no se encuentra expresado el receptor estrogénico⁵⁴.

En el estudio STAR² la incidencia de cáncer de útero fue menor en el grupo de Raloxifeno (23 casos en 4,712 mujeres, lo que supone 1,3 casos por cada mil mujeres año) frente al grupo de Tamoxifeno (36 casos en 4,732 mujeres, lo que supone 2 casos por cada mil mujeres año), pero estos datos no han sido estadísticamente significativos (riesgo relativo de 0,62 e índice de confianza del 95% de 0,35-1,08). La incidencia de hiperplasia endometrial fue un 84% menor en el grupo de raloxifeno frente al grupo de Tamoxifeno (riesgo relativo de 0,16 con un índice de confianza del 95% de 0,09-0,29) tanto para hiperplasia atípica como no atípica.

Estrógenos y su efecto endometrial

La terapia estrogénica es ampliamente usada en mujeres peri-postmenopáusicas para tratar la inestabilidad vasomotora, la vaginitis atrófica y la osteoporosis^{55,56,57}. El reemplazo estrogénico postmenopáusico también reduce significativamente la morbilidad y la mortalidad por las enfermedades cardiovasculares.

El uso de hormonas estrogénicas sin contraposición de gestágenos en útero intacto está asociado con un incremento del riesgo de desarrollar adenocarcinoma endometrial^{58,59}.

La estrógenoterapia sin oposición modifica el endometrio dependiendo de la dosis y de la duración de su uso. A menudo el patrón es de fase proliferativa endometrial, mostrando glándulas tubulares tortuosas y abundante estroma. El patrón puede ser idéntico al de los ciclos anovulatorios y tener ruptura y sangrado superpuesto. La estimulación estrogénica prolongada puede llevar a patrones de fase proliferativa desordenada o hiperplásica y cambios citoplasmáticos epiteliales relacionados con estrógenos, especialmente la diferenciación escamosa y cambio de célula ciliada.

En algunas enfermas el uso continuado de estrógenos puede llevar a hiperplasia atípica y a adenocarcinoma⁶⁰. El riesgo de malignidad se incrementa con la duración de la terapia. Generalmente el uso de estrógenos sin oposición en períodos superiores a 2 ó 3 años puede provocar el desarrollo de adenocarcinoma, y el más alto riesgo está en mujeres que toman estrógenos por 10 o más años. La duración de la terapia generalmente es más importante que las dosis de los estrógenos. En general cuando el carcinoma se desarrolla, será de bajo grado e invasión superficial^{4,61}.

Progestágenos y contraceptivos hormonales y su efecto endometrial

La apariencia morfológica del endometrio por el efecto de la terapia con progesterona es variable y depende del estatus subyacente del endometrio así como de la dosis y duración de la progesterona⁶².

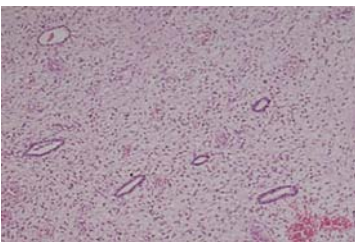


Ilustración 6.- Microscopía: efecto progestacional. Las características morfológicas del efecto progestagénico son: tejido desde abundante (con glándulas tortuosas mostrando marcada actividad secretora) hasta pequeñas y atróficas, con efectos deciduales (tipo embarazo) del estroma con infiltrado linfoide, ectasia vascular y efectos atróficos

Los efectos de la progesterona pueden resumirse en tres patrones morfológicos generales: deciduales (tipo embarazo), secretores y atróficos.

El patrón encontrado dependerá del grado de afectación estrogénica del endometrio y de la dosis y duración de la administración de progesterona. En realidad, es frecuente la

superposición entre los distintos patrones del efecto de la progesterona sobre el endometrio.

El patrón decidual o tipo embarazo, como el término implica, marca la diferenciación de las glándulas y el estroma endometrial hacia un punto donde el endometrio muestra transformación decidual del estroma propio del embarazo. Esta morfología es más común en la terapia con dosis altas de progesterona por ciclos anovulatorios o en los casos de tratamiento gestagénico de la hiperplasia. En estos casos, la cantidad de tejido puede ser copiosa y la biopsia puede mostrar grandes fragmentos de tejido polipoide. Las células estromales crecen y muestran citoplasma abundante y bordes celulares prominentes, semejando a la decidua del embarazo. Puede mostrar figuras mitóticas ocasionales y las arterias espirales marcado engrosamiento. Las vénulas en la porción superficial del endometrio se vuelven ectásicas y en algunas ocasiones se observa cambio escamoso prominente (metaplasia) dentro de las glándulas.

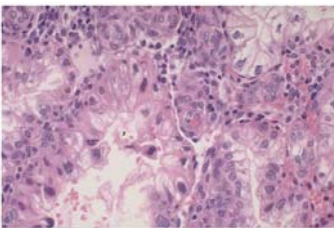


Ilustración 7.- Microscopía: endometrio con reacción de Arias-Stella. La reacción de Arias-Stella, con agrandamiento nuclear e hiper cromasia, puede verse en endometrios con patrón decidual, pero es un hallazgo poco frecuente

Cuando este efecto se mantiene en el tiempo, frecuentemente surgirán áreas de ruptura y sangrado, especialmente cuando se trombosan las vénulas dilatadas. La ruptura, el colapso del estroma y el de las glándulas enmascara parcialmente el patrón endometrial. Las glándulas se fragmentan y se colocan orientadas al azar. Consecuentemente, es importante evitar las áreas de sangrado activo y buscar el tejido intacto para evaluar con precisión los cambios asociados con el efecto progestagénico. Esto también está indicado para el ginecólogo que realiza biopsias dirigidas histeroscópicamente.

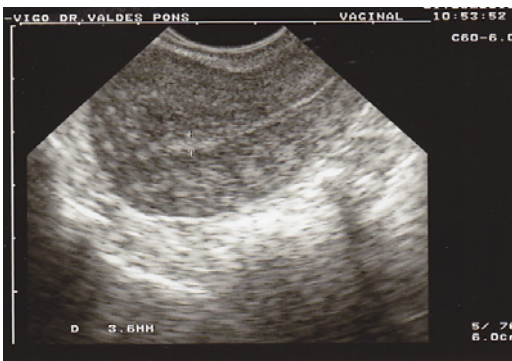


Ilustración 8.-. Ecografía vaginal. Endometrio fino de 3,6 mm por ecografía. Efecto gestagénico prolongado en mujer de 26 años y uso prolongado de gestágeno único vía oral con sangrado menstrual (muy escaso) irregular

El patrón secretor del efecto progestágeno imita los cambios glandulares y estromales de la fase lútea del ciclo menstrual. Este patrón es similar al decidual pero ni las glándulas ni el estroma muestran una respuesta tan exagerada. Aunque los cambios glandulares y estromales imitan superficialmente la fase secretora endometrial de un ciclo menstrual, generalmente las glándulas parecen estar poco desarrolladas, careciendo de tortuosidad. Los cambios tienden a ser confluentes, careciendo del edema intermitente que caracteriza a la mayoría de la fase secretora normal; se pueden encontrar figuras mitóticas dispersas en el estroma y, como con otros patrones relacionados con la progesterona, el estroma superficial contener vénulas ectásicas.

El patrón atrófico representa el otro extremo del espectro del efecto progestágeno, en el cual el endometrio está hipoplásico.



Ilustración 9.- Ecografía vaginal: efecto gestagénico prolongado. Endometrio aparentemente fino y atrófico por ecografía. Corresponde a una mujer de 31 años con amenorrea de 1 año de evolución por implante subcutáneo de levonorgestrel. Este patrón atrófico evoluciona tras una terapia progestágena prolongada, como la generada por el uso continuo de anticonceptivos orales combinados, en los casos de terapia con sistemas intrauterinos liberadores de levonorgestrel y en algunos casos de anticonceptivos de solo gestágeno sistémicos

Las glándulas se atrofian, aunque continúan mostrando débiles cambios secretores, pierden su tortuosidad y son pequeñas y tubulares, con secreción luminal escasa o ausente; el epitelio es columnar bajo, con núcleos basales y una pequeña cantidad de citoplasma pálido.

En contraste con el patrón atrófico fisiológico del endometrio postmenopáusico, la atrofia inducida por gestágenos a menudo tiene un estroma más abundante, mientras que las glándulas se vuelven diminutas e inapreciables.

Terapia hormonal sustitutiva y su efecto endometrial

En 1941 Greene demostró que estilbestrol inducía adenocarcinomas endometriales en conejos⁶³. En 1951 Dockerty demostró este fenómeno en mujeres portadoras de tumores ováricos productores de estrógenos⁶⁴. En 1955 Lilienfield publica un estudio epidemiológico que relaciona los estados de hiperestrogenismos (menarquia precoz, menopausia tardía,

nuliparidad, anovulación crónica y obesidad) con el cáncer endometrial y el de mama⁶⁵. Los estrógenos sin oposición en útero intacto fueron utilizados para tratar los síntomas climatéricos hasta que en 1975 se publicaron dos estudios que relacionaron su uso con un alto riesgo relativo (x14) de desarrollar cáncer de endometrio^{58,66}. Estos tumores endometriales asociados a estrógenos exógenos mostraban un buen pronóstico frente a aquellas mujeres con cáncer endometrial que no los utilizaban⁶⁰.

El estudio PEPI publicado en 1996⁶⁷ observó el desarrollo de hiperplasia endometrial en el 62% de las pacientes con útero intacto tratadas con estrógenos equinos conjugados sin contrarrestar su efecto con progestágenos, tras al menos 3 años de tratamiento. En la mitad de estos casos la hiperplasia fue atípica.

Desde que en 1961 Kelly y Baker publicaran el efecto antiestrogénico de la progesterona, los progestágenos se utilizan combinados con los estrógenos para prevenir su efecto hiperplásico en mujeres no histerectomizadas⁶⁸. Por tanto, debido a las posibles consecuencias neoplásicas de la terapia estrogénica sin oposición sobre el endometrio, el reemplazo estrogénico se da casi siempre asociado con un progestágeno en mujeres perimenopáusicas y postmenopáusicas con útero íntegro^{59,69}. La duración del tratamiento progestagénico debe ser como mínimo de 12 a 14 días de cada ciclo hormonal, en las pautas de terapia hormonal sustitutiva (THS) secuencial⁷⁰. Voigt ha publicado que la utilización en THS de progestágenos cíclicos por menos de 10 días se asocia a un riesgo relativo de hiperplasia de 2.0 mientras que si se utiliza más de 10 días el riesgo es de 0.9⁶⁹. En el año 2004 el estudio noruego NOVAC⁷¹ sobre una cohorte de 35,456 mujeres postmenopáusicas de 45 a 64 años de edad encuestadas demostró en usuarias de THS combinada un riesgo relativo (RR) ligeramente aumentado para el cáncer de mama (RR=2.1, 95% intervalo de confianza 1.5-2.5) sin aumento del RR para el cáncer de endometrio ni el de ovario.

Jaakkola y colaboradores⁷² a partir de un estudio de cohortes sobre una población de 224.000 mujeres posmenopáusicas a tratamiento sustitutivo con estrógenos y gestágenos, detectaron una disminución del adenocarcinoma de endometrio cuando los tratamientos fueron continuos, y un aumento del adenocarcinoma de endometrio en los tratamientos secuenciales.

Cuando se utiliza un régimen secuencial estrógeno-progestágeno, el endometrio muestra a menudo un patrón débilmente proliferativo con glándulas tubulares pequeñas en

un estroma escaso. El epitelio puede tener figuras mitóticas ocasionales. El patrón es idéntico al patrón de fase proliferativa débil visto en asociación con sangrado disfuncional anovulatorio debido a retirada estrogénica. Otras veces el tejido muestra un efecto progestágeno sobreimpuesto con cambios secretores pobremente desarrollados. Este último patrón es especialmente factible que se vea si la biopsia es realizada durante el periodo de administración discontinua de la progesterona.

Cuando se utiliza un régimen continuo estrógeno-progestágeno, el endometrio generalmente es atrófico. Los cambios secretores pueden ser vistos si son usadas altas dosis de estrógeno y progesterona.

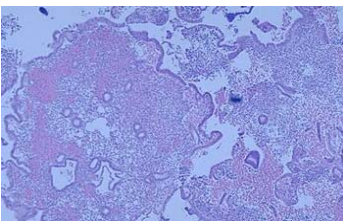


Ilustración 10.- Microscopía: biopsia endometrial en una mujer posmenopáusica con THS. Se observan glándulas inactivas en un estroma prominente y edematoso

Lesiones polipoideas, hiperplasia y carcinoma pueden detectarse en estos casos, pero de forma menos común que en las mujeres que no reciben esta terapia y mucho menos frecuente que en la terapia con estrógenos sin oposición⁶⁰.

Métodos para el diagnóstico endometrial

La cavidad uterina es accesible fácilmente a través de la vagina. Esto ha facilitado que a lo largo de la historia médica se hayan desarrollado métodos para obtener tejido endometrial para su diagnóstico histológico. El más importante ha sido la dilatación y curetaje (legrado uterino), que en la mayor parte de los casos obliga el uso de anestesia. Con el desarrollo de cánulas intrauterinas finas que no precisan la dilatación del cuello uterino para acceder a la cavidad ni anestesia, se facilitó la toma de muestras endometriales en consulta.

Ambos métodos diagnósticos son eficaces, pero tienen en común que se realizan a ciegas, aumentando la tasa de falsos negativos. En los últimos años la aplicación de la endoscopia intrauterina (histeroscopia) ha mejorado estos resultados.

Legrado uterino

De los diferentes métodos de muestreo del endometrio, la "regla de oro" clásica ha sido el legrado uterino, que requiere de la dilatación del cérvix para permitir la inserción de una legra en la cavidad endometrial y arrastrar su contenido⁷³. Esta técnica permite un muestreo minucioso del endometrio, pero requiere anestesia para la dilatación cervical y control del dolor que genera el roce de la legra sobre el miometrio. También se puede realizar de forma fraccionada, con muestreo de las mucosas endocervical y endometrial. El muestreo fraccionado es especialmente útil para la evaluación de posible patología endocervical, y distinguir los casos de extensión endocervical del adenocarcinoma endometrial.

Actualmente el legrado uterino se utiliza más comúnmente en situaciones en las cuales son necesarios muestras extensas del endometrio para excluir patología significativa o para retirar tanto endometrio como sea posible para controlar un sangrado uterino severo.

Las complicaciones de la dilatación y legrado incluyen hemorragia, infección o perforación, aunque ocurren en un porcentaje de entre 4 y 6 por mil procedimientos.

Ya que la mayoría de los pacientes que sufren dilatación y legrado no pasan por una histerectomía, la sensibilidad y especificidad de esta técnica son difíciles de determinar, pero se calcula que la tasa de falsos negativos es de un 10 a un 30% en los casos de estudio por metrorragia postmenopáusica⁷⁴.

Aspiración endometrial y biopsia endometrial

Aplicado estrictamente, el término "biopsia endometrial" se refiere al proceder de muestreo limitado que no requiere una dilatación endocervical previa al muestreo⁷⁵. La biopsia endometrial es relativamente indolora y no requiere el uso de la anestesia, al contrario que la dilatación y legrado. Debemos recordar que el endometrio carece de terminales nerviosas y por tanto no genera dolor su manipulación siempre que no toquemos la capa miometrial. Estos muestreos se toman con un curetaje afilado y pequeño, tal como la legra de Novak o de Randall, o con un dispositivo que usa succión y aspiración del tejido (Cournier, Animar, Wilton, CT) o el muestreador Z.

Estas técnicas de muestreo, limitadas en extensión, son especialmente prácticas para datar el endometrio en pacientes infértiles o para la evaluación de la respuesta del tejido endometrial a la terapia hormonal. A pesar de lo reducido de las muestras, la hiperplasia y

la neoplasia pueden ser diagnosticadas de forma precisa por la biopsia endometrial. Esto junto a su utilización ambulatoriamente, hacen de la biopsia por aspiración un método eficiente para la evaluación endometrial⁷⁶. Pero siempre teniendo presente la alta tasa de falsos negativos por muestra insuficiente o lesión pequeña no abordada.

La aspiración es una técnica a ciegas donde no se puede tener la seguridad de obtener la muestra de un determinado lugar, pero ofrece la ventaja de poder realizarse en cualquier momento y lugar sin necesidad de anestesia. Tampoco discrimina claramente entre muestras endometriales y endocervicales, por lo que no es buena para determinar la extensión cervical de un tumor.

Histeroscopia

La histeroscopia es el método más utilizado actualmente para la visualización del endometrio y permite la biopsia directa o incluso la escisión de las lesiones, pudiendo ser utilizada como método diagnóstico en todos los casos de sangrado genital anómalo⁷⁷.



Ilustración 11.- Fotografía: quirófano donde se realizaron las histeroscopias ambulatorias presentadas en esta Tesis. La técnica histeroscópica es llevada a cabo mediante distensión de la cavidad endometrial que permite su visualización. A menudo el medio para distender es suero fisiológico o glicina mediante perfusión continua, aunque también el gas CO2 puede ser utilizado⁷⁸ disminuyendo así la complejidad del aparataje. La histeroscopia tiene la ventaja de dar especímenes de biopsia dirigidos, en contraste a la biopsia a ciegas de otros procedimientos. Es útil para la evaluación de la mujer con sangrado uterino anormal. Puede revelar pólipos o pequeños leiomiomas submucosos y mejorar la correlación clínico-patológica

La técnica también es útil antes y después de la dilatación y el legrado para localizar y certificar que las lesiones tales como los pólipos o las adherencias son removidas por el

legrado. También determina la extensión y la posible afectación cervical del carcinoma endometrial con alta sensibilidad^{79,80,81,82,83}.

Es lógico pensar para el que atiende diariamente la patología endometrial, una única técnica endoscópica uterina ambulatoria que visualiza la cavidad uterina hasta 20 aumentos y permite la exéresis de tejido es una técnica diagnóstica imprescindible⁸⁴.

Existen en la actualidad dos técnicas diferenciadas de endoscopia del útero: la histeroscopia diagnóstica con procedimiento quirúrgico (denominada así por su capacidad terapéutica y de realización de biopsia dirigidas a través de la pincería adaptable), y la histeroscopia quirúrgica que aborda tratamientos más complejos.

Las indicaciones de la histeroscopia ocupan toda la patología endometrial. Para la histeroscopia diagnóstica con procedimiento quirúrgico se reflejan en la tabla 1.

Tabla 1.- Indicaciones de la histeroscopia ambulatoria

En casos de sangrado uterino anormal (menometrorragias) en todas las etapas de la vida de una mujer
Cuando existe sospecha clínica, o por métodos diagnósticos por imagen, de cualquier anomalía de la cavidad uterina, ya sea engrosamiento endometrial, pólipo endometrial y endocervical, miomas, cuerpo extraño, sinequias, malformación uterina, insuficiencia cervical y procesos infiltrativos ^{85,86,87}
En el diagnóstico y estadificación del cáncer de útero (cervical y endometrial) ⁸¹
Para el control uterino tras el tratamiento de la mola, retención de restos abortivos, extracción de DIU intraútero en gestación precoz
En la extracción difícil de DIU intraútero
En la reapertura del canal endocervical estenosado
En el estudio reproductivo: aborto de repetición, esterilidad de causa desconocida y fallo repetido de la FIV ⁸⁸
En la ginecología pediátrica: exploración genital, malformaciones y ambigüedad de vagina y cuello uterino, cuerpo extraño vaginal ⁸⁹
En la esterilización irreversible mediante obstrucción tubárica bilateral histeroscópica ⁹⁰

Las indicaciones para la histeroscopia quirúrgica se reflejan en la tabla 2.

Tabla 2.- Indicaciones de la histeroscopia quirúrgica

Siempre que tras la realización de histeroscopia diagnóstica los datos obtenidos así lo aconsejen. Abarca todas las indicaciones de la diagnóstica aumentando su capacidad terapéuticas en pólipos endometriales de gran tamaño, miomas, sinequias moderadas y severas (tras dos meses del diagnóstico y utilizando contraceptivos y antibióticos), malformación uterina del tipo útero septo y en todas sus subclases (en casos de infertilidad/esterilidad, previo a fecundación "in vitro", como hallazgo casual con deseo genésico o cuando producen dismenorrea) y en aquellos casos que no pueden ser tratados con histeroscopia ambulatoria ^{85,86,87} .
En el sangrado uterino anormal con la intención de suprimir definitivamente la menstruación mediante ablación endometrial histeroscópica previa preparación con análogos de la hormona Gn-RH

La histeroscopia está contraindicada solo en aquellos casos donde el sentido común quirúrgico indique la no manipulación uterina: contraindicación absoluta en proceso

infeccioso activo o reciente y/o gestación avanzada, y contraindicación relativa en gestación (indicada en los casos de extracción de DIU intraútero en gestante).

La histeroscopia es una técnica de visualización de la cavidad uterina con imágenes a 20 aumentos, donde en el mismo acto podemos realizar biopsias dirigidas e intervenciones quirúrgicas intracavitarias (ver figura 12).

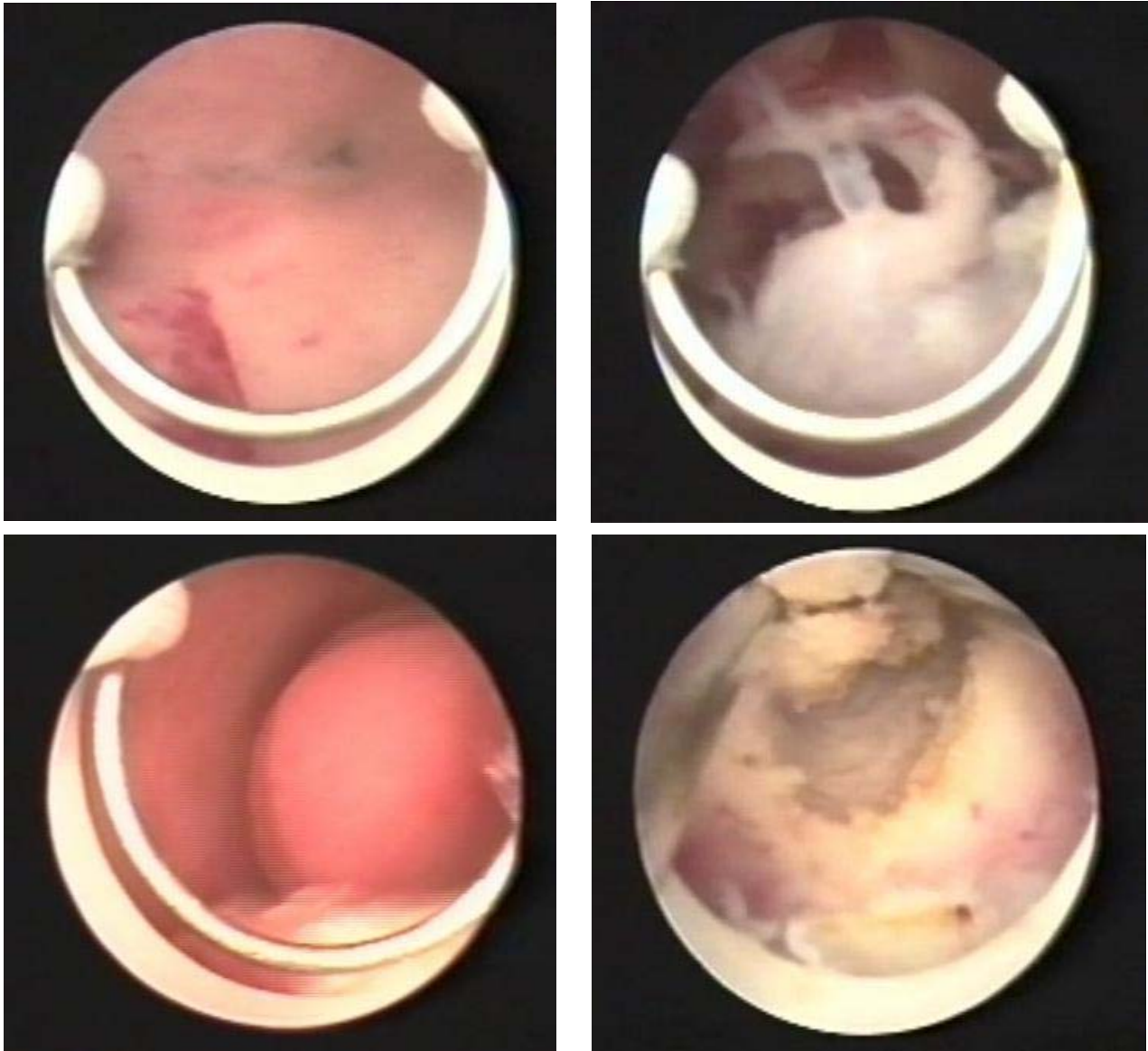


Ilustración 12.- Imágenes histeroscópicas: 4 tiempos de la realización de una histeroscopia. De izquierda a derecha y de arriba a abajo: visualización de toda la anatomía intracavitaria uterina (imagen ostium tubáricos), valoración endometrial (imagen de endometrio secretor), detección de anomalías (imagen de pólipo endometrial) y tratamiento si precisa (imagen de polipectomía con resectoscopia monopolar)

La histeroscopia genera una gran aceptación ya que es poco agresiva⁹¹, no precisa ingreso hospitalario⁹², tiene un riesgo quirúrgico bajo⁹³, bajo coste económico⁹⁴ y favorece la excelencia en la actividad medica (incluida dentro de los parámetros que la valoran).



Figura 13.- Fotografía: mesa con el instrumental para la realización de la histeroscopia

El instrumental de la histeroscopia consta de cámara y sistema de iluminación, óptica rígida, vaina de doble flujo (de único flujo para los casos de utilización de gas como medio de distensión) y pincería variada. Es de destacar que esta técnica permite actuar en pacientes con alto riesgo quirúrgico, así como en la obesidad mórbida

La histeroscopia debe ser el método de elección cuando se precisa una biopsia endometrial en los casos de clínica uterina (menometrorragias en la perimenopausia, metrorragia postmenopáusica) y en los casos de engrosamiento endometrial o masa ecogénica ecográfica^{45,46,47,48,95,96}.

Ecografía vaginal

La ecografía transvaginal es otra técnica añadida para el examen del endometrio y probablemente sea la más eficaz y utilizada por los ginecólogos⁹⁷.

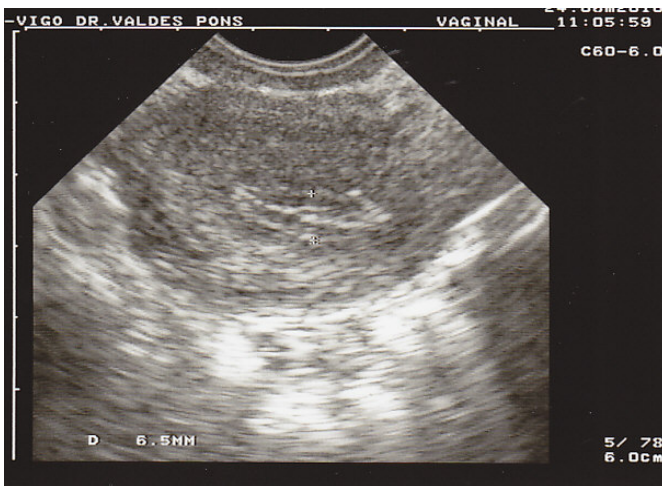


Figura 14.- Ecografía vaginal: visión del cuerpo uterino

La ecografía con una sonda transvaginal, evalúa el grosor y la morfología del endometrio. La técnica permite medir el endometrio desde su cara anterior hasta la posterior, medición que es referida como "banda" endometrial. Este parámetro puede ayudarnos en la determinación de los cambios patológicos y fisiológicos del endometrio

La ecografía tiene gran valor para determinar la patología endometrial y la posible infiltración tumoral uterina^{98,99,100,101}. En las pacientes postmenopáusicas sin terapia hormonal sustitutiva la presencia ecográfica de una banda endometrial delgada de menos de 4 o 5 mm indica que es poco probable la existencia de lesiones patológicas significativas, mientras que una banda más ancha de 5 mm sugiere la presencia de pólipos, hiperplasia o

carcinoma. La infiltración tumoral se determina valorando la integridad o no de la interfase endometrio-miometrio.

La ecografía también es de ayuda para determinar el grado de desarrollo del endometrio en cualquiera de sus fases valorando su grosor y textura ecogénica. Sin embargo, esta técnica no puede reemplazar a la biopsia para la evaluación precisa del estado endometrial. Es el instrumento más importante en la práctica diaria ginecológica, pero es subjetivo.

Sabemos que el 90% de los cánceres de endometrio tiene una ecogenicidad heterogénea o hiperecoica. Y además la pérdida de la interfase endometrio-miometrio es altamente sugestiva de neoplasia, por lo que la ecografía es una técnica de imagen imprescindible para una primera evaluación preoperatoria de invasión miometrial (precisión: 78-100%)^{102,103}. Smith-Bindman y cols.¹⁰⁴ en 1998 mediante el metaanálisis de 35 estudios concluyen que un estudio ecográfico negativo reduce el riesgo de tener un cáncer endometrial al 1% limitando a 5 mm el grosor del endometrio definido como normal en mujeres postmenopáusicas.

En las pacientes a tratamiento con Tamoxifeno el estudio ecográfico endometrial se complica al generarse una imagen lineal irregular en el estroma endometrial y miometrial que sobrevalora el grosor endometrial aumentando los falsos positivos. Fong y cols.¹⁰⁵ en el año 2000 limitan en 6 mm el grosor máximo endometrial que debe considerarse normal en mujeres a tratamiento con Tamoxifeno.

El rendimiento diagnóstico específico de la ecografía se expone en la tabla 3.

Tabla 3.- Rendimiento diagnóstico específico de la ecografía para la patología endometrial^{106,107}

Patología proliferativa	Sensibilidad	Especificidad
Pólipo	92-100%	80-100%
Hiperplasia	33-86%	92-97%
Adenocarcinoma	44-100%	47-99%

En la ecografía vaginal se utilizan transductores de alta frecuencia (5 a 8 MHz), lo que permite mejorar la definición de la imagen pero disminuyendo la capacidad de penetración en el tejido a un máximo de 6 centímetros.

Los transductores pueden estar constituidos por aquellos que contienen un solo elemento oscilando, múltiples pequeños elementos colocados en una serie lineal encorvada y aquéllos en los que múltiples pequeños elementos son dirigidos por una fase electrónica. Todos seleccionan la anatomía en un sector prefijado que normalmente abarca 100 a 120

grados y en dirección de enfoque forooblicuo para permitir con la rotación un mayor espacio exploratorio.

Los transductores de sector de tipo mecánico pueden estar sujetos a distorsiones de la imagen. Los artefactos de reverberación pueden ser producidos por el subóptimo acoplamiento de las superficies de la funda sobre el transductor y sobre la vagina. Debe evitarse las burbujas de aire entre la superficie del transductor y el tejido.



Figura 15.- Ecografía vaginal: cuerpo uterino

La orientación de la ecografía vaginal puede ser confusa¹⁰⁸. La generalmente aceptada en los Estados Unidos es la comparable a una la imagen longitudinal transabdominal rodada 90 grados en sentido contrario a las agujas del reloj

Probablemente la mejor orientación espacial en la ecografía vaginal es la que considera las imágenes tomadas desde un plano inferior ajustando el aparataje para que el extremo superior del transductor cree las imágenes de la zona anterior pélvica en el extremo superior de la pantalla y girando 90 grados en sentido horario se obtengan las imágenes de la zona pélvica izquierda a la izquierda de la pantalla. De esta forma la pantalla y su fondo definen la posición decúbito supino, donde las piernas de la paciente se acercan al explorador y la cabeza se aleja (ver figura 16).

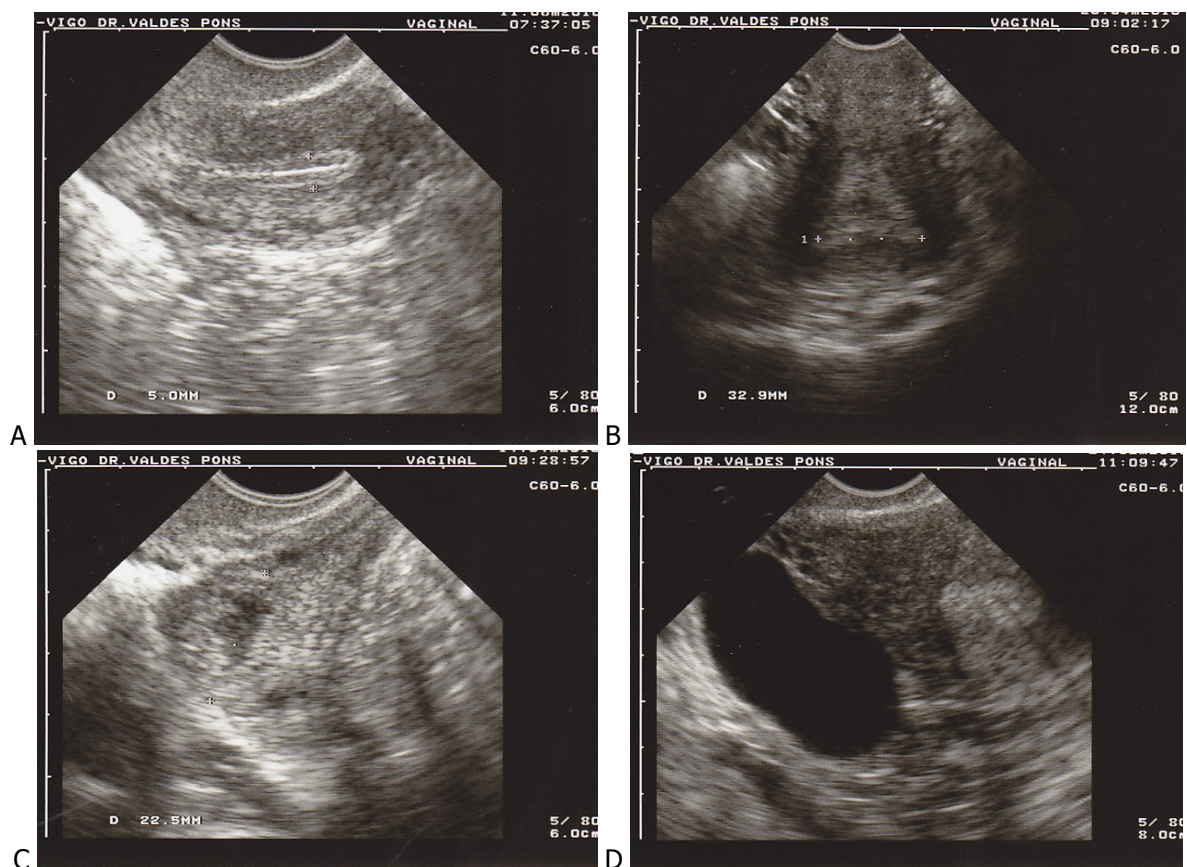


Figura 16.- Ecografías vaginales: imagen longitudinal del cuerpo uterino (A), imagen transversal del fondo uterino (B) e imagen de cuerpo lúteo (C), folículo persistente no luteinizado (D)

El examen del útero comienza estudiando la interfase endometrial ecogénica en la línea media. Pueden obtenerse medidas inexactas cuando la imagen en un corte sagital no sea verdaderamente perpendicular a la cavidad del endometrial lo que puede producir sobrestimación del espesor. Una vista global del útero ayuda a evaluar desviaciones uterinas hacia la derecha e izquierda, así como trastornos del desarrollo, como útero bicorne o septo. Posteriormente se lleva la sonda a ambas fosas ilíacas y tomando como referencia la vena ilíaca se realiza un barrido de la zona externa hacia la medial localizando los ovarios

Los cambios cíclicos en el espesor y en la textura del endometrio se pueden apreciar a lo largo del ciclo ovárico. Durante la menstruación, puede verse fluidos y trombos ecogénicos dentro de la cavidad endometrial. Ya en la fase proliferativa, el endometrio mide de 4 a 8 mm y es relativamente isoecogénico con respecto al miometrio circundante. El endometrio periovulatorio es más espeso, midiendo entre 8 y 12 mm, y puede observarse una interfase hipocóica adyacente a la interfase luminal (espacio virtual de la cavidad) que probablemente representa edema dentro de la capa funcional del endometrio. La capa ecogénica del endometrio representa la capa basal. La línea hipocogénica que rodea la capa basal representa el miometrio adyacente. A veces puede observarse contracciones subendometriales anterógradas en la mitad del ciclo que se propagan del cérvix hasta el

fundus. Se cree que juegan un papel en el transporte de espermatozoides y ayudan a la fertilización. Durante la fase secretora el endometrio mide de 8 a 14 mm y es significativamente más ecogénico, debido a la mucosidad y glucógeno guardado dentro de las glándulas endometriales (ver figura 17).

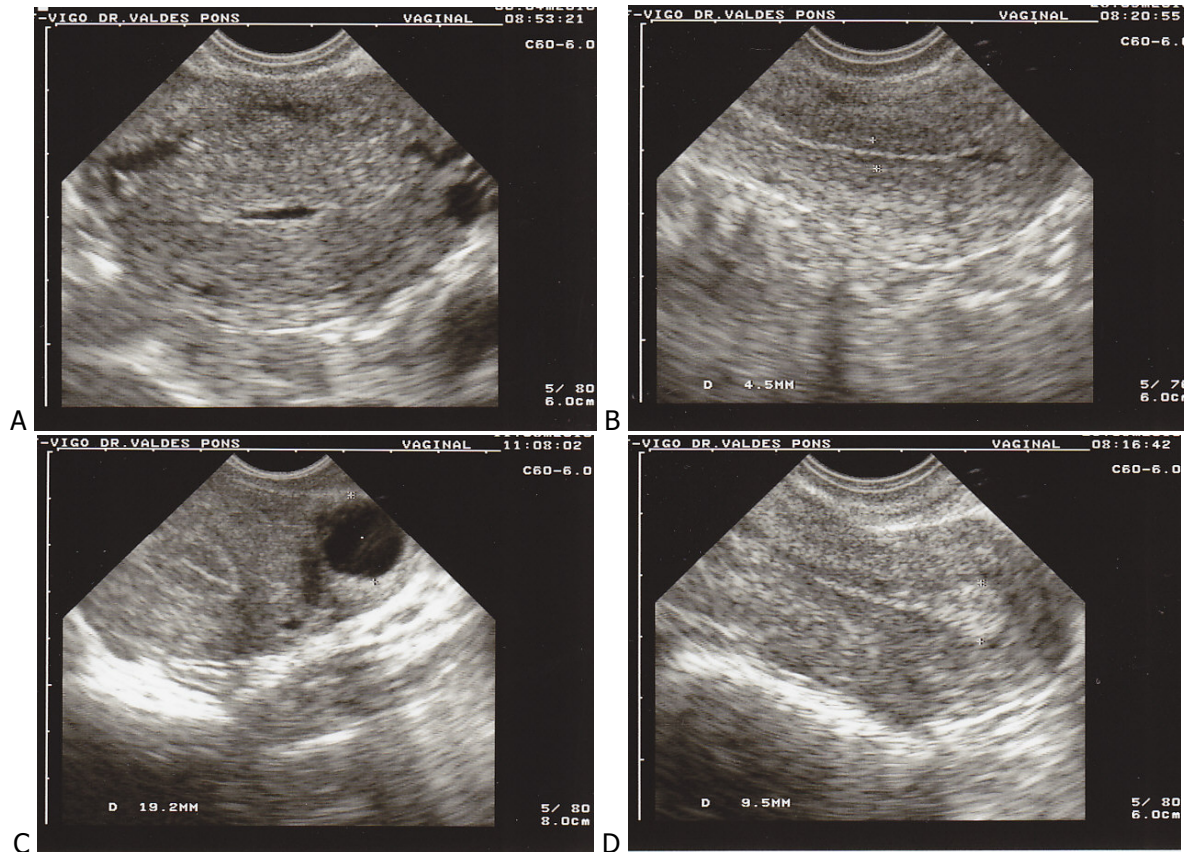


Figura 17.- Ecografías vaginales: imagen del endometrio en fase menstrual (imagen A), en fase proliferativa del día 5 de un ciclo de 28 (imagen B), en fase periovulatoria del día 12 de un ciclo de 28 con folículo preovulatorio (imagen C) y secretora del día 22 de un ciclo de 28 (imagen D)



Figura 18.- Ecografía vaginal: útero de mujer postmenopáusica

En la mayoría de las pacientes postmenopáusicas el útero disminuye de tamaño midiendo de 4 a 6 cm en su eje largo. Los cambios degenerativos normales asociados con esta etapa incluyen calcificaciones de los vasos de arcuados a lo largo del tercio externo del miometrio así como cantidades pequeñas de fluido retenido dentro de la cavidad como resultado de la estenosis cervical. En las mujeres que se no encuentran recibiendo reemplazo hormonal el endometrio estará delgado (atrófico)

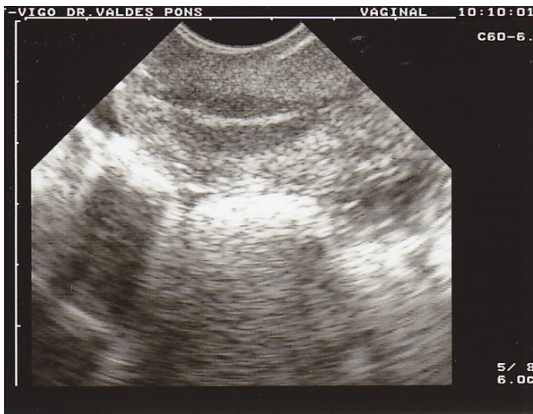


Figura 19.- Ecografía vaginal: cuello uterino
 La evaluación del cérvix uterino es fácil siguiendo el eje largo del endometrio en un corte sagital retirando el transductor y visualizando el canal endocervical. Las secreciones mucosas en el canal del endocervical son normalmente ecogénicas, sin embargo, en la paciente periovulatoria, éste se vuelve hipocogénico debido al aumento del moco cervical.

Los fondos de saco vaginales pueden ser observados dirigiendo el transductor posteriormente. Una cantidad pequeña de fluido puede ser verse en el fondo de saco de Douglas bajo circunstancias fisiológicas normales. La presencia de diferentes niveles niveles de densidad ecogénica dentro del fluido, sugiere la existencia de una hemorragia o líquido purulento.



Figura 20.- Ecografía vaginal combinada con hidrosonografía: sospecha de pólipo endometrial
 Esta técnica surge de la combinación de la ecografía vaginal y la introducción de líquido en la cavidad uterina, perfilándola y favoreciendo la capacidad diagnóstica ecográfica de la patología endometrial

Se han realizado diversos estudios comparativos entre la ecografía y la histeroscopia para el estudio uterino (ver tabla-5).

Tabla 4.- Sensibilidad y especificidad de la ecografía uterina y la histeroscopia

Autor	Ecografía con y sin hidrosonografía		Histeroscopia	
	Sensibilidad	Especificidad	Sensibilidad	Especificidad
De Vries 2000 ¹⁰⁹	88%	95%	100%	100%
O'Connell 1998 ¹¹⁰	88%	96%	100%	100%
Widrich 1996 ¹⁰⁶	96%	88%	97%	93%
Cicinelli 1994 ¹¹¹	92%	100%	100%	100%

La hidrosonografía es un buen complemento en determinados casos ecográficos dudosos, pero no puede sustituir a la histeroscopia que obtiene muestras histológicas y tiene capacidad terapéutica.

Doppler ecográfico

El Doppler uterino es una técnica complementaria a la ecografía ginecológica¹¹². Esta técnica genera imágenes del flujo vascular en base a la teoría física Doppler.

Cuando las ondas de un medio se reflejan en un objeto, los distintos ecos producidos estarán influidos por muchos determinantes: las características de la transmisión de la onda (sonido), el medio a través del cual la onda se mueve, la distancia (longitud del camino) que la onda debe viajar hacia y desde el reflector, y las propiedades del propio reflector. Todas estas variables determinarán el retorno del eco.

Si el movimiento es introducido por el propio sistema, la longitud "camino de la onda" diferirá entre lo transmitido y lo retornado, y las características del eco también cambiarán.

Teóricamente, en el estudio Doppler ecográfico cualquiera de los elementos (transmisor, reflector y receptor) puede moverse. En la situación clínica de la representación ultrasonográfica del flujo sanguíneo, el transmisor y receptor (diferentes cristales de un mismo transductor) son estacionarios, y el reflector (células rojas de los vasos sanguíneos) se mueve cambiando la longitud de su trayectoria (ver figura-.....).

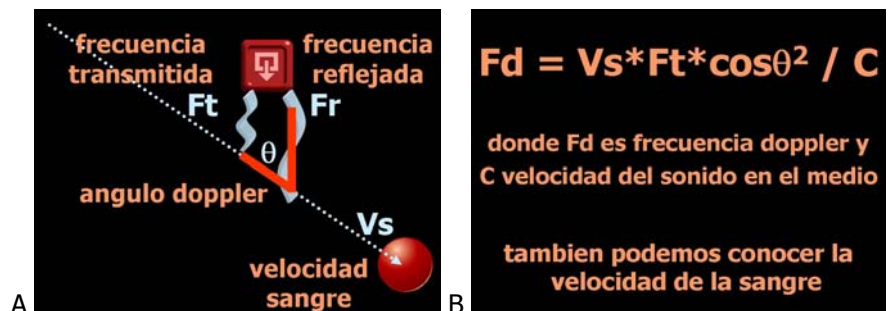


Ilustración 21.- Imagen A: el efecto de Doppler es el cambio en la frecuencia acústica (F_t) u onda ultrasónica que resulta cuando la longitud de la trayectoria total cambia entre el transmisor y el receptor. Si el flujo sanguíneo va hacia el transductor la longitud del trayecto es corta y la frecuencia de retorno (F_r) del eco es mayor. Si el flujo se aleja del transductor, aumenta la longitud del camino y la frecuencia de retorno disminuye. Este cambio en frecuencia, el cambio Doppler, es directamente proporcional a la frecuencia ultrasónica transmitida (F_t), velocidad del flujo de la sangre (V_s) y al ángulo (θ) al que el ultrasonido corta el vaso (el ángulo Doppler), y es indirectamente proporcional a la velocidad de propagación de la onda en el tejido (C).

Imagen B: en el estudio Doppler del flujo sanguíneo, cada eritrocito, o mejor aún cada diminuta concentración de eritrocitos a lo largo del camino de la ola del pulso, produce diferentes efectos en el haz del ultrasonido. El haz es dispersado y vuelven hacia el transductor de diferentes puntos y en todos los ángulos. La proporción del haz del ultrasonido que es reflejado regresa al transductor produciendo el eco, a través del cual, el cambio Doppler puede medirse e inferir la velocidad de las partículas. La frecuencia del transmisor se regula, la velocidad de propagación en el tejido se considera una constante y el ángulo Doppler es conocido por el sistema, por tanto la velocidad de flujo de la sangre puede calcularse del cambio Doppler. Si esta rutina se repite muchas veces por segundo, el sistema puede mostrar en imágenes los cambios de la velocidad con respecto al tiempo generando ondas de la velocidad del flujo sanguíneo

La sonografía Doppler color ha aumentado la habilidad de apreciar la vascularización uterina. Mediante esta técnica podemos estudiar las arterias uterinas, arterias miometriales (arterias arcuatas, arterias radiales y arterias espirales) y arterias endometriales o tumorales.

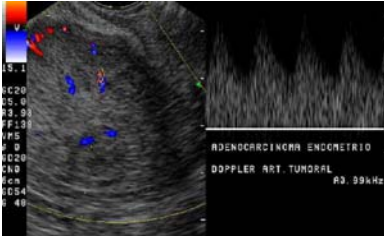


Ilustración 22.- Ecografía endometrial con Doppler de masa endometrial diagnosticada de adenocarcinoma endometrial. Doppler de arterias intratumorales

El Doppler es especialmente útil en el uso adyuvante para el diagnóstico morfológico del cáncer de endometrio, ya que se correlaciona con el estadio tumoral y con factores histopronósticos de invasión miometrial y la afectación ganglionar¹¹³

Pero la mayor parte de los estudios Doppler tumorales uterinos no muestra diferencias significativas cuando estudiamos los vasos de un tumor uterino. La tabla-6 muestra diferentes estudios de flujo de las arterias endometriales o tumorales para la valoración de patología benigna o maligna.

Tabla 5.- Significación estadística en la valoración neoplásica endometrial a través de índices de resistencia vascular detectados por Doppler

Autor	% flujo	Índice	Benigno	Maligno	P	Solapamiento
Kupesic 1993 ¹¹⁴	?	IR	0.46	0.34	< 0.05	Sí
Carter 1994 ¹¹⁵	?	IR	0.60	0.61	N.S.	Sí
Martínez-Ten 1998 ¹¹⁶	38%	IR	0.45	0.44	N.S.	Sí
Alcázar 2002 ¹¹⁷	97%	IR	0.54	0.49	N.S.	Sí

p: grado de significación, IR: índice de resistencia, N.S.: no significativo estadísticamente, ?: no hay datos.

Técnicas especiales de imagen

La resonancia nuclear magnética (RNM) suministra una visión precisa de la anatomía uterina y es especialmente útil en la evaluación de los tumores. La RNM demuestra claramente la interfase endometrio-miometrio o "zona funcional", por lo que puede utilizarse para evaluar la invasión miometrial por el carcinoma. También puede dar información del estado ganglionar pélvico.

La RNM con contraste es actualmente la técnica de elección en la valoración local preoperatoria en el cáncer uterino mostrándose superior a la ecografía, la Tomografía Axial Computerizada (TAC) y la propia RNM sin contraste ^{118,119,120,121,122,123}. La RNM de pelvis está indicada en la sospecha de enfermedad local o regional avanzada, en determinados subtipos histológicos (tumor seroso papilar o de células claras) y ante una ecografía indeterminada o no concluyente.

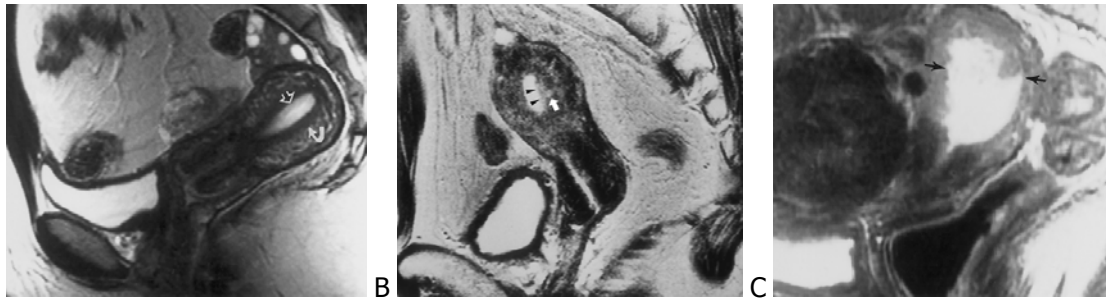


Ilustración 23.- RNM pélvica: imagen de anatomía uterina normal (imagen A), imagen de masa endometrial con pérdida de la interfase endometrio-miometrio y sospecha de cáncer endometrial estadio IB (imagen B) e imagen de masa heterogénea en T2 que distiende la cavidad uterina asociada a masa peritoneal retrouterina

Las pacientes que presentan un grado de invasión miometrial mayor del 50% tienen una probabilidad de presentar afectación linfática 6 a 7 veces mayor que aquellas enfermas con un grado de invasión menor del 50%¹¹⁸. Por ese motivo, la RNM preoperatoria tiene valor para programar "a priori" la cirugía mas adecuada a cada caso.

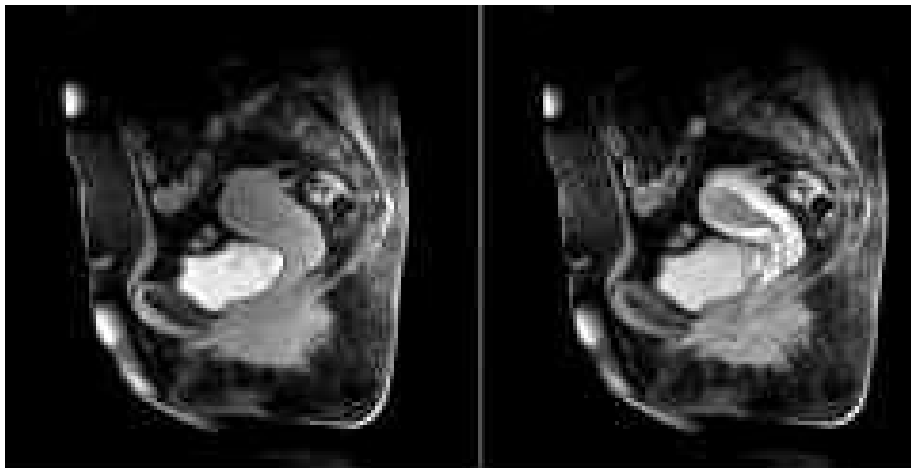


Ilustración 24.- RNM en T1 sin y con contraste: masa endometrial que infiltra más del 50% del endometrio en enferma postmenopáusica. La sospecha de un alto grado de invasión tumoral conlleva una cirugía más agresiva. En estos casos la RNM tiene una mayor especificidad y sensibilidad que la ecografía y el TAC^{124,125}.

El diagnóstico de extensión a distancia, para descartar adenopatías regionales o retroperitoneales y metástasis hepáticas, se realiza habitualmente mediante tomografía axial computerizada abdominal y pélvica aunque la sensibilidad para las adenopatías no supera el 80%¹²⁶. Las pacientes de bajo riesgo no requieren estudio de extensión a distancia.

Debemos recordar que tanto la RNM como la TAC tienen una tasa de falsos positivos del 10% y una tasa de falsos negativos del 8% al 35%¹²⁴.

La Tomografía de Emisión de Positrones puede mejorar los resultados en la valoración de metástasis a distancia, tanto en la enfermedad primaria como en las recidivas con una baja sensibilidad del 60% pero con una especificidad del 94% al 98%¹²⁷.

Biopsia endometrial

La razón más frecuente para realizar una biopsia endometrial es el sangrado uterino anormal, un término que hace referencia a cualquier sangrado uterino no fisiológico. La edad y el estado menstrual-menopáusico son datos especialmente importantes, ya que las causas de sangrado uterino anormal varían significativamente de acuerdo con estas características.

El sangrado uterino anormal es un síntoma guía común de diferentes desordenes en un rango de anormalidades disfuncionales (no orgánicas) o complicaciones del embarazo hasta lesiones orgánicas tales como hiperplasia o el carcinoma¹²⁸.

Histología del endometrio normal

Los rasgos histológicos que constituyen el endometrio "normal" cambian con la edad de la mujer, pasando por la premenarquia, la edad reproductiva, la perimenopausia y los años postmenopáusicos¹²⁹. Durante la época reproductiva los cambios hormonales cíclicos del ciclo menstrual provocan un fenotipo morfológico que se considera "normal". La combinación de estos cambios con artefactos y con las limitaciones del muestreo puede hacer que los patrones normales sean de difícil interpretación.

La evaluación histológica comienza con la identificación de la superficie epitelial, un prerrequisito para orientar las glándulas y el estroma subyacente. La superficie epitelial responde menos a las hormonas esteroideas sexuales que las glándulas subyacentes, pero a menudo muestra alteraciones en situaciones patológicas. Por ejemplo, durante la fase proliferativa, la estimulación estrogénica puede inducir el desarrollo de células ciliadas a lo largo de la superficie, pero son mucho más frecuentes en situaciones asociadas con estimulación estrogénica sin oposición, como en la hiperplasia.

El endometrio subyacente es dividido en dos regiones, la *funcional* (estrato esponjoso) y la *basal* (extracto basal). La capa *funcional*, situada entre el epitelio de superficie y la basal, es importante para la evaluación, ya que muestra el mayor grado de respuesta hormonal. Debemos fijarnos en el tamaño y la distribución de las glándulas así como los rasgos citológicos de las células epiteliales glandulares. Bajo condiciones normales, las glándulas deberían estar regularmente espaciadas y tener una disposición perpendicular desde la basal a la superficie epitelial. En la fase secretora, el endometrio también muestra

un extracto compacto, una delgada región debajo de la superficie epitelial. En el extracto compacto el estroma es denso y las glándulas son rectas y estrechas.

La basal se une al miometrio y regenera la capa funcional y la superficie epitelial que siguen al desprendimiento durante la menstruación. El endometrio de la basal responde menos a las hormonas esteroides, y típicamente muestra glándulas aparentemente inactivas, de forma irregular, estroma denso, y agregados de arterias espirales. Las arterias espirales de la basal tienen paredes más gruesas que las de la funcional. En las biopsias los fragmentos tisulares que contienen basal a menudo no tienen superficie epitelial y las glándulas y el estroma de la basal no pueden ser datados, al no responder a las hormonas esteroideas. Un espécimen consistente solamente de endometrio de la basal es por lo tanto inadecuado para datar.

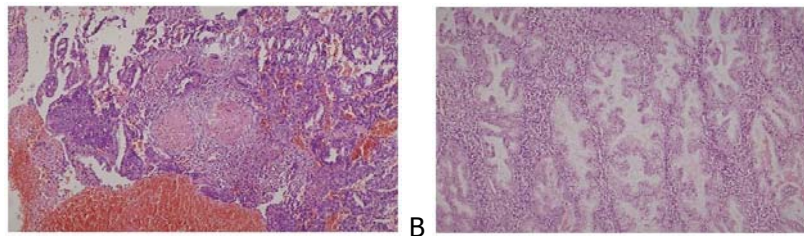


Ilustración 25.- Microscopia: endometrio menstrual (imagen A) y endometrio secretor (imagen B)

El tejido endometrial del segmento uterino inferior o del istmo es otra región del endometrio que responde menos a las hormonas esteroides. El tejido procedente de esta región tiene más glándulas inactivas, pobremente desarrolladas y más cortas, dispersas en el estroma. Las células columnares que revisten las glándulas asemejan a aquellas encontradas en las glándulas del cuerpo uterino. Algunas glándulas muestran una transición a epitelio mucinoso de tipo endocervical representando a glándulas cercanas a la unión con el endocérvix. Las células estromales en el segmento uterino inferior son elongadas y semejan fibroblastos con citoplasma eosinófilo más abundante, en contraste a las células estromales del cuerpo uterino redondeadas u ovals con mínimo citoplasma.

No todos los fragmentos de tejido en una biopsia o un legrado incluyen la superficie epitelial que nos pueda ayudar a orientar las glándulas. Sin embargo, por lo menos focalmente, algunas glándulas mejor orientadas pueden ser seguidas a través de la capa funcional a la superficie epitelial. La extrapolación visual y la comparación de tejido de área a área puede ser necesaria para determinar el estado de las glándulas de la capa funcional.

Procesos patológicos proliferativos endometriales

El tejido endometrial sufre frecuentes e intensos procesos proliferativos durante la vida fértil de la mujer, que pueden incluso prolongarse durante toda la vida. Cuando estos fenómenos exceden de lo fisiológico es cuando hablamos de patología endometrial proliferativa. Principalmente podemos detectar tres procesos proliferativos endometriales no fisiológicos: el pólipo, la hiperplasia y el cáncer endometrial¹³⁰.

En su mayor parte estos procesos se inician tras un estímulo estrogénico mantenido, que en mujeres con función ovárica se asocia a baches amenorreicos prolongados (Síndrome de Stein-Leventhal¹³¹) y en mujeres con fallo ovárico se asociará a estados de hiperestrogenismo (obesidad¹³², terapia sustitutiva hormonal con solo estrógenos con útero intacto¹ y tratamiento con Tamoxifeno¹³³). La patología proliferativa endometrial que incluye pólipo, hiperplasia, carcinoma y sarcoma, se ha observado en más del 36% de las mujeres con cáncer de mama que utilizan Tamoxifeno^{45,134,135,136,137,138,139,140}. En aquellas mujeres tratadas con Tamoxifeno que presentan sangrado genital no fisiológico o ecografía vaginal que muestra engrosamiento endometrial o masa, la histeroscopia deberá ser el método de diagnóstico y obtención de biopsias endometriales^{141,142}.

Pólipo endometrial

La mayoría de los pólipos endometriales parecen originarse a partir de una hiperplasia localizada de la capa basal del endometrio, pero su patogenia no está bien comprendida^{143,144,145,146,147}.

Los pólipos endometriales ocurren en un rango de edad amplio, pero son más comunes en las mujeres en la cuarta y quinta década de la vida, volviéndose menos frecuente después de los sesenta años de edad. Generalmente la forma de presentación clínica es el sangrado uterino anormal, pero en numerosas ocasiones será un diagnóstico ecográfico incidental.

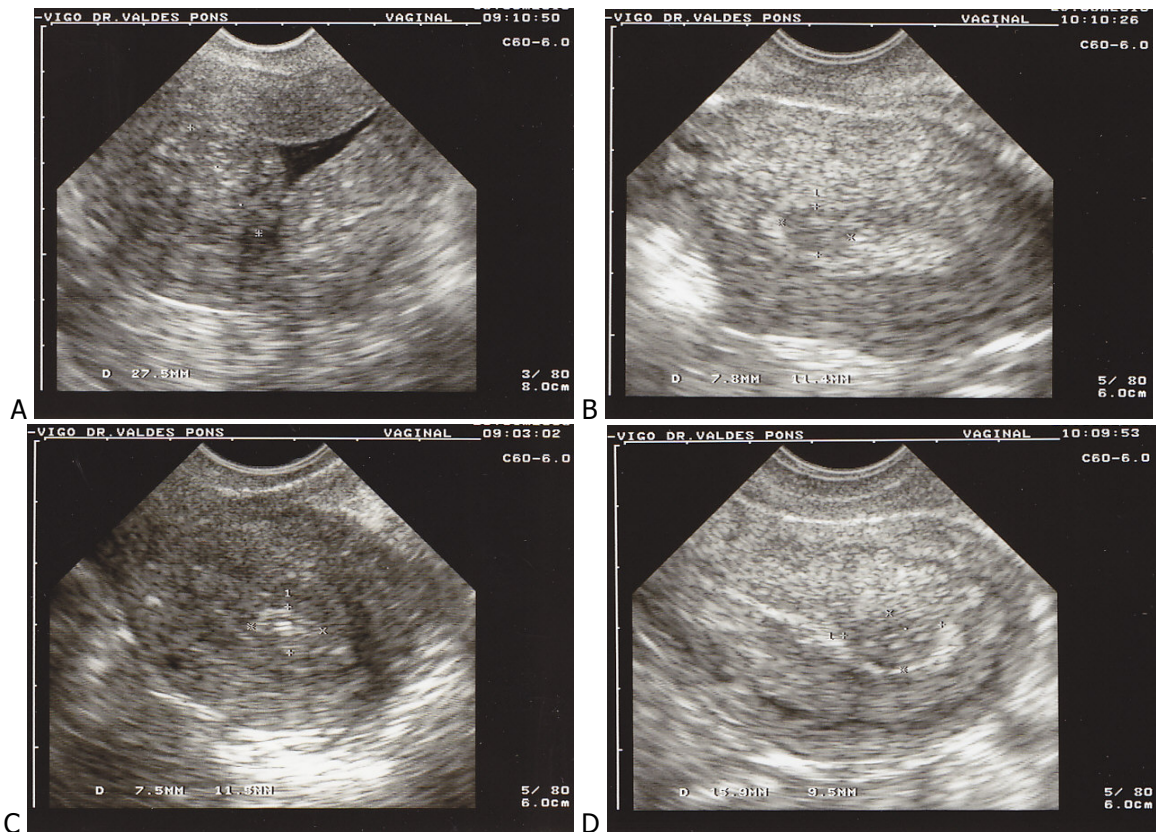


Ilustración 26.- Ecografías vaginales: corte longitudinal del útero en retroflexión que gracias a la combinación de líquido en la cavidad se perfila una imagen ecogénica compatible con pólipo (imagen A), corte transversal del útero donde la hipoecogenicidad de las glándulas del pólipo destacan dentro de un endometrio secretor (imagen B), corte longitudinal del útero en anteflexión donde se aprecia una masa heterogénea hiperecótica sin cápsula sugestiva de pólipo endometrial (imagen C) y masa en cavidad y pérdida de la interfase endometrio-miometrio en cara anterior sin poder descartar un proceso infiltrativo pero con diagnóstico histeroscópico de pólipo endometrial (imagen D)

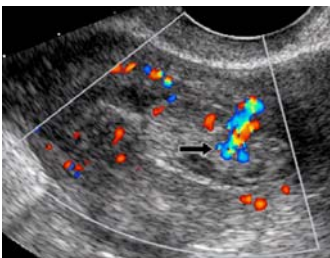


Ilustración 27.- Ecografías vaginales: Doppler color sobre una masa heterogénea en cavidad uterina donde se aprecia un amplio pedículo vascular de una estructura compatible con pólipo endometrial

Según múltiples publicaciones la prevalencia de pólipo endometrial es alta, entorno al 25%^{128,148}. Pero su capacidad de malignización no está muy clara, pudiendo ser del 0.5%¹⁴⁹ hasta el 4.8%¹⁵⁰.

En general los pólipos son crecimientos benignos sin potencial maligno y, aunque en algunos casos se asocian a carcinomas, no son considerados como un factor de riesgo mayor para su desarrollo¹⁵¹. La mayoría de estas lesiones son tratadas con éxito mediante legrado uterino o exéresis histeroscópica (ver ilustración 28).

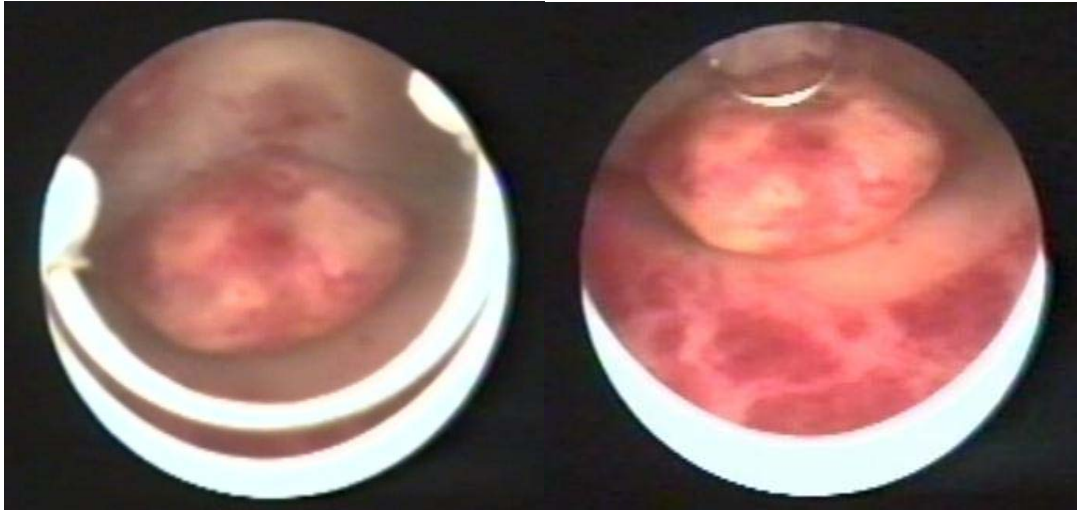


Ilustración 28.- Imágenes histeroscópicas: resectoscopia de pólipo endometrial. En el fondo de la cavidad uterina se observa un pólipo endometrial sobre un endometrio atrófico
La histeroscopia puede ser usada para confirmar el diagnóstico de pólipo, aunque dependiendo de la experiencia puede haber un alto porcentaje de falsos positivos

La gran variación en la prevalencia reportada de los pólipos, refleja las dificultades en establecer el diagnóstico histológico. Los especímenes de los pólipos son a menudo fragmentados y removidos por partes durante el legrado y por lo tanto puede ser difícil reconocerlos histológicamente.

Clasificación de los pólipos por sus rasgos histológicos

Los pólipos tienen diferentes tamaños, variando desde anomalías microscópicas de pocos milímetros hasta grandes lesiones que pueden rellenar la cavidad uterina y prolapsar a través del canal endocervical hacia la vagina. Generalmente son pequeños y solitarios, pero pueden ser múltiples y tener características sésiles o pediculadas.

Las glándulas y el estroma de los pólipos endometriales pueden mostrar diversos patrones histológicos. Hay seis formas morfológicas de pólipos endometriales¹⁵²: hiperplásicos, atróficos, funcionales, mixtos endometrial–endocervical, adenomiomatoso, y adenomioma polipoide atípico. Esta clasificación es útil para la identificación correcta de esas lesiones y la separación de algunos pólipos de la propia hiperplasia. Pero clínicamente podemos clasificarlos de forma funcional (ver tabla 6).

Tabla 6.- Clasificación funcional de los pólipos endometriales¹⁴⁶

Hiperplásicos
Atróficos
Funcionales

Posiblemente podemos añadir a esta clasificación una cuarta forma de presentación de los pólipos en aquellas mujeres que utilizan Tamoxifeno (ver ilustración 29).

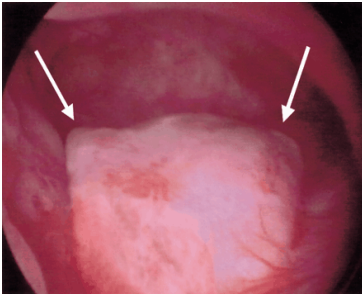


Ilustración 29.- Histeroscopia: polipo fibroso sobre endometrio atrofico-quistico en enferma a tratamiento con Tamoxifeno

Las características de los pólipos en pacientes tratadas con tamoxifeno son las siguientes: pólipos largos, sésiles y con aspecto en panal con alto contenido fibroso¹⁵³. Glándulas con formas que asemejan estrellas con frecuente metaplasia epitelial e hiperplasia glandular¹⁵⁴, frecuente condensación estromal periglandular¹⁵⁵, con aumento de la celularidad estromal y fibrosis, y capacidad de malignización mayor del 3% con perfil citogenético similar al resto de los pólipos¹⁵³

Cada tipo de pólipo es identificado por los cambios que ocurren en sus glándulas y estroma. A pesar de sus patrones de crecimiento diversos, todos los pólipos muestran varios rasgos histológicos comunes que facilitan su diagnóstico (ver ilustración 30).

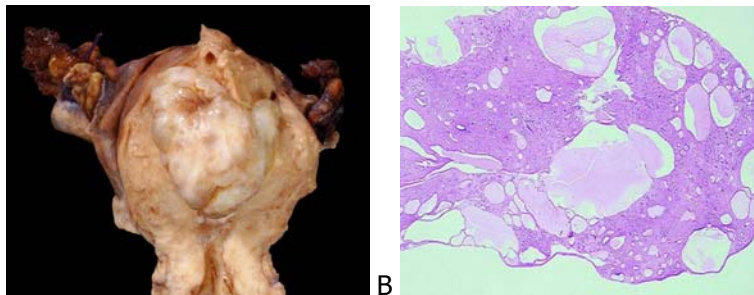


Ilustración 30.- Imágenes de pólipo endometrial: macroscópica (imagen A) y microscópica (imagen B)

Los rasgos histológicos comunes de los pólipos¹⁵² son:

Fragmentos grandes de tejido (macroscópicamente)

Forma polipoide. Superficie epitelial sobre tres lados

Estroma denso

Arterias de pared gruesa

Glándulas dilatadas y más tortuosas que las glándulas normales. Las glándulas aparecen fuera de fase o hiperplásicas, con fragmentos separados del tejido endometrial normal

Los pólipos frecuentemente muestran un estroma más denso y contienen vasos de pared gruesa, especialmente cuando se vuelven grandes. Las venas pequeñas en el estroma superficial se vuelven ectásicas. Las glándulas en los pólipos son irregulares en su forma, tienen una alta variabilidad arquitectural y pueden estar agrupadas focalmente. También carecen de la orientación uniforme de las glándulas endometriales normales y pueden perder su orientación perpendicular a la superficie epitelial y discurrir paralela a la superficie. En el endometrio secretor las glándulas del pólipo a menudo carecen del desarrollo normal y parecen estar "fuera de fase". Pueden también aparecer como hiperplasia focal sobre un fondo de endometrio proliferativo o atrófico.

Además de estos rasgos característicos, los pólipos pueden mostrar evidencias de ruptura focal glandular y estromal, generalmente debido a trombosis de las venas superficiales dilatadas. El sangrado crónico que puede producirse lleva al depósito de hemosiderina en el estroma, y ocasionalmente un gran pólipo mostrará necrosis isquémica extensa de la porción distal.

Los pólipos hiperplásicos son los más frecuentes¹⁵⁶. Son altamente variables en tamaño. A menudo son diagnosticados solamente a través del examen microscópico mostrando glándulas proliferativas irregulares con pseudoestratificación nuclear y actividad mitótica. Las glándulas generalmente se parecen a las de la hiperplasia sin atipia, tanto simple como compleja. La superficie del epitelio glandular a menudo muestra cambios citoplasmáticos epiteliales (escamosos, eosinófilos y ciliados) que generalmente ocurren en las glándulas del endometrio normal, pero también sobre la superficie del pólipo de forma focal o extensa (ver Ilustración 31).

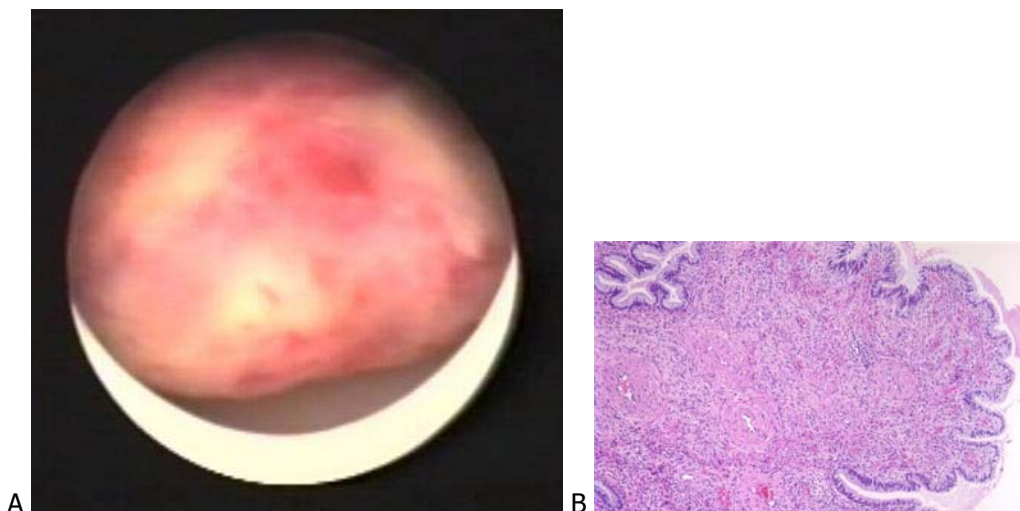


Ilustración 31.- Imágenes de pólipo hiperplásico: imagen histeroscópica (A) e imagen microscópica (B)
Los pólipos hiperplásicos habitualmente tienen una moderada cantidad de estroma interpuesto entre las glándulas, pero puede ocurrir que las glándulas estén fuertemente agrupadas. El estroma es denso y compacto pero al mismo tiempo similar al estroma del endometrio de fase proliferativa. Los pólipos más grandes típicamente tienen grupos de arterias de paredes gruesas en el estroma denso. Identificar el endometrio no afectado por el pólipo es especialmente útil para un diagnóstico preciso de un pólipo hiperplásico y descartar una hiperplasia difusa. El endometrio no afectado por el pólipo es generalmente proliferativo o atrófico, pero algunas veces será secretor, lo que podrá dificultar el diagnóstico

Los pólipos atróficos, también conocidos como “pólipos inactivos”, suelen asociarse a mujeres posmenopáusicas (ver Ilustración 32).

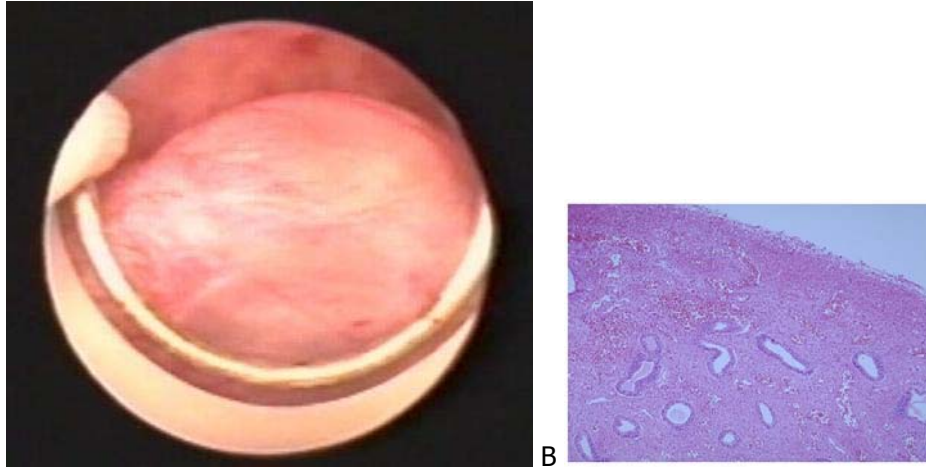


Ilustración 32.- Imágenes de pólipo atrófico fibroso: imagen histeroscópica (A) e imagen microscópica (B). Los pólipos atróficos contienen glándulas atróficas revestidas por epitelio columnar bajo sin actividad mitótica. Las glándulas a menudo están dilatadas con contornos redondeados y el estroma aparece denso y fibrótico.

Los pólipos funcionales, al igual que el endometrio que los rodea, responden hormonalmente y muestran cambios proliferativos o secretores siendo difíciles de diagnosticar. Rasgos tales como una forma polipoide, estroma denso, y vasos de pared gruesa son útiles para su reconocimiento.

El estroma en un pólipo puede mostrar edema o cambio predecidual pero a menudo es denso e inactivo. Cuando el pólipo funcional tiene cambios secretores, las glándulas no están tan bien desarrolladas como las del endometrio que lo rodea. Da la sensación de estar "fuera de fase" y el estroma muestra formación predecidual y edema decreciente. Algunos casos de endometrio "disincrónico" en el informe anatomopatológico probablemente lo que representan sean pólipos funcionales que están demasiado fragmentados para un diagnóstico preciso.

Algunos pólipos también se originan en el endocérnix superior y en el segmento uterino inferior (ver Ilustración 33)

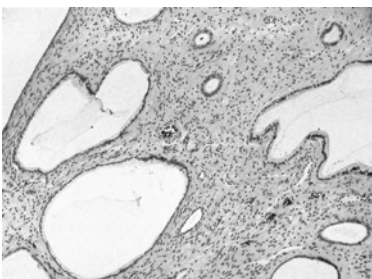


Ilustración 33.- Microscopía: pólipo con extensa metaplasia mucinosa de tipo endocervical con estroma fibroso difuso. Los pólipos del canal endocervical pueden mostrar el desarrollo glandular de tipos endocervical y endometrial. Estos pólipos tienden a tener un estroma fibroso parecido al estroma del segmento uterino inferior.

Los pólipos adenomiosomatosos tienen músculo liso en su estroma, generalmente como haces e hilos alargados en la proximidad a los vasos de paredes gruesas. Con más frecuencia son más grandes que los pólipos hiperplásicos.

El adenoma-adenomioma polipoide atípico es un pólipo inusual y distintivo caracterizado por glándulas que están revestidas por un epitelio atípico y rodeado por músculo liso celular. Ocurre típicamente en mujeres premenopáusicas o perimenopáusicas, con una media de edad cercana a los 40 años. Parecen ser una complicación de la estimulación estrogénica endometrial a largo plazo. Con más frecuencia estas lesiones nacen en el segmento uterino inferior^{157,158} (ver ilustración-37).

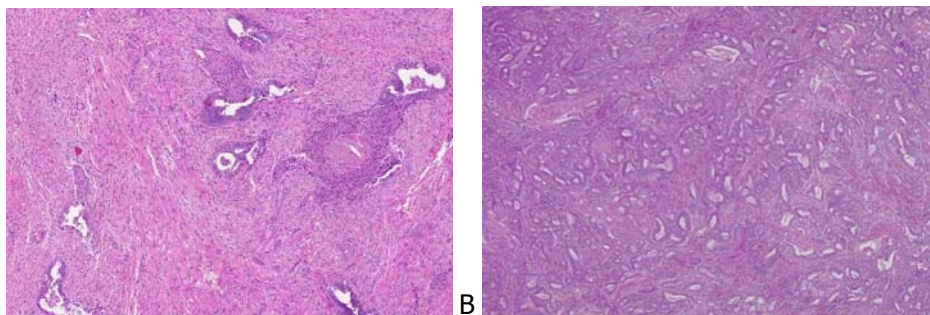


Ilustración 34.- Microscopía: adenomioma polipoide atípico

Las glándulas del adenoma polipoide atípico están dispuestas al azar pero generalmente no están marcadamente agrupadas. Se parecen a las glándulas de una hiperplasia atípica simple. Las células glandulares tienen núcleos agrandados, estratificados y redondeados con un patrón cromatínico vesicular y nucleolo prominente, siendo el citoplasma eosinófilo. Las glándulas a menudo muestran cambio escamoso (metaplasia) conteniendo nidos centrales no queratinizados de células escamosas donde puede observarse necrosis central. El músculo liso del estroma está dispuesto en fascículos cortos entrelazados que contrastan con los haces alargados de músculo liso encontrados en el miometrio normal o en los pólipos adenomiosomatosos. El componente de músculo liso puede mostrar actividad mitótica aumentada, con hasta 2 mitosis por 10 campos de gran aumento, pero esto no es evidencia de atipia citológica. El músculo liso muestra reactividad difusa para la desmina.

Al igual que con cualquier tipo de pólipo, el endometrio no afectado por el adenomioma polipoide atípico puede ser altamente variable y puede mostrar cambios proliferativos, secretorios, gestacionales o hiperplásicos. El adenomioma polipoide atípico se presenta a menudo en el legrado como fragmentos de tejido polipoide grandes mezclados con fragmentos pequeños de endometrio no afectado.

El adenocarcinoma endometrial se ha relacionado con el adenomioma polipoide atípico¹⁵⁹. Sin embargo, generalmente esta lesión no muestra un crecimiento agresivo y el legrado puede ser curativo.

Cáncer de mama y pólipo endometrial

La mayor parte de los estudios indican una mayor frecuencia de pólipos endometriales en las mujeres con cáncer de mama postmenopáusicas que utilizan Tamoxifeno (ver Tabla 7).

Tabla 7.- Distribución de los pólipos endometriales en mujeres postmenopáusicas con antecedente de cáncer de mama con y sin tratamiento con Tamoxifeno (TAM)

Autor	Número de pacientes tratadas con TAM	Número de pacientes no tratadas con TAM	Pólipo endometrial en pacientes tratadas con TAM. Número (%)	Pólipo endometrial en pacientes no tratadas con TAM. Número (%)	Valor de p
Neven y cols. ⁹⁵ estudio casos control	30	29	7 (23.3)	1 (3.4)	<0.05
Lahti y cols. ¹⁷⁷ estudio casos control prospectivo	51	52	17 (36.0)	5 (10.0)	0.004
Cohen y cols. ¹⁶⁰ estudio casos control prospectivo	175	27	14 (8.0)	2 (7.4)	No significativo

Los pólipos desarrollados en pacientes con tratamiento con Tamoxifeno tienden a ser de mayor tamaño (media de 29 mm, rango de 3 a 110 mm) que los de las mujeres con terapia hormonal sustitutiva (media de 10.5 mm, rango de 3 a 20 mm) o aquellos detectados en pacientes postmenopáusicas sin tratamiento (media de 13.5 mm, rango de 2 a 36 mm)¹⁵⁵.

En el caso de los pólipos asociados al uso de Tamoxifeno, su tratamiento previo se asocia a una nueva aparición en el 25% de los casos comparado con mujeres postmenopáusicas sin este tratamiento^{96,46,47}. Por tanto, es necesario un seguimiento durante todo su uso y probablemente después.

Tratamiento del pólipo endometrial

El diagnóstico de un pólipo es importante porque su presencia a menudo ofrece una explicación de porqué una mujer tiene un sangrado anormal. Por otra parte, la clasificación de los pólipos sirve al patólogo como una ayuda para su reconocimiento, pero es de poca relevancia para el ginecólogo a la hora de tomar decisiones terapéuticas. De hecho, la subclasificación de los pólipos puede complicar innecesariamente el informe anatomopatológico. Generalmente sólo es importante indicar que un pólipo benigno está

presente y que posee o no una lesión hiperplásica o neoplásica. A menudo, un comentario en relación con el estado del endometrio no afectado por el pólipo también puede ser de ayuda para el ginecólogo.

Cuando se diagnostica el adenoma polipoide atípico, puede incluirse un comentario para describir la lesión, porque la mayoría de los ginecólogos no están familiarizados con él. Es necesario indicar que la lesión es benigna y no representa una hiperplasia atípica o un carcinoma.

En ocasiones una biopsia endometrial puede mostrar tejido sugestivo pero no diagnóstico de un pólipo. En muestreos limitados, frecuentes con la biopsia endometrial por aspiración, los pequeños fragmentos de tejido polipoide con glándulas hiperplásicas pueden representar porciones de un pólipo hiperplásico o ser representación de una hiperplasia difusa. En tales casos, se debe realizar un diagnóstico descriptivo para indicar la presencia de una anomalía, unida con una descripción microscópica de los hallazgos. Si el diagnóstico no es claro, se debe recomendar una evaluación más compleja, incluyendo un legrado o histeroscopia para obtener más muestras y mayor información clínica. Aproximadamente un 5% de los pólipos pueden degenerar y contener carcinomas, algo frecuente en pacientes postmenopausicas en situaciones de hiperestrogenismo (obesidad y utilización de Tamoxifeno). En estos casos debe realizarse un diagnóstico exhaustivo¹⁵¹.

La realización de la exéresis del pólipo tras una biopsia deberá individualizarse, excepto en los casos que contengan hiperplasia atípica o carcinoma, donde el tratamiento deberá ser quirúrgico. Es una opción lógica no tratar los pólipos asintomáticos en pacientes fértiles sin factores de hiperestrogénico (anovulación crónica y tratamiento con Tamoxifeno) menores de 40 o 45 años, dada su prácticamente nula capacidad de degeneración maligna. En el resto de casos probablemente la extracción histeroscópica sea lo más correcto.

Wang y cols.¹⁵¹ valoraron 766 polipeptomías histeroscópicas. De ellas el 96.21% correspondieron a pólipos histológicamente benignos, 3.26% a pólipos con hiperplasia atípica y el 0.52% a pólipos con carcinoma focal.

En un número importante de casos tras la exéresis del pólipo, pueden surgir nuevos pólipos o simplemente un nuevo crecimiento sobre la base de implantación endometrial no extraída del pólipo. Es aquí donde el tratamiento con dispositivos intrauterinos con levonorgestrel tiene una indicación eficiente¹⁶¹.

En el caso de los pólipos asociados al uso de Tamoxifeno, su tratamiento previo se asocia a una nueva aparición en el 25% de los casos comparado con mujeres postmenopausicas sin este tratamiento^{46,47,96} y por tanto, es necesario un seguimiento durante todo su uso. Ni por la clínica ni por la ecografía es posible predecir las características de un pólipo en pacientes usuarias de Tamoxifeno¹⁴². La mayor parte de los estudios indican que estos pólipos deben researse^{142,153,155} y mediante histeroscopia^{141,142}.

En las usuarias de Tamoxifeno no existe una correlación entre el tamaño o malignización del pólipo y el tiempo de su uso^{142,153,162}.

Múltiples estudios indican una evidente malignización del pólipo en un 3 al 10,7% de los casos^{46,153,155,162}. Aunque estos estudios indican la elevada tasa de carcinomas focales en el seno de un pólipo, debemos valorar la dificultad para el patólogo de discernir en un espécimen muy fragmentado si la lesión neoplásica nace de un pólipo o comparte espacio con él. Posiblemente tenga un importante valor los hallazgos histeroscópicos para saber la relación entre pólipo endometrial y lesión proliferativa con riesgo de malignización¹⁶³, ya que en los casos donde coexisten pólipo y lesión maligna, en la práctica el ginecólogo biopsiará por histeroscopia únicamente la lesión supuestamente maligna y no el pólipo.

Hiperplasia endometrial

La hiperplasia endometrial es una proliferación no fisiológica y no invasiva del endometrio, que da como resultado un patrón morfológico glandular con forma irregular y tamaños variables^{164,165,166,167}. Este desorden se origina por la estimulación estrogénica sin oposición, y se presenta clínicamente como un sangrado uterino anormal o un hallazgo ecográfico casual de engrosamiento endometrial. Se encuentra en el 0.5% al 5% de todos los especímenes endometriales^{168,169}.

La hiperplasia puede imitar a una amplia variedad de cambios fisiológicos normales, artefactos surgidos de la obtención y procesado del tejido, desórdenes orgánicos benignos y adenocarcinomas bien diferenciados. Es esencial un diagnostico correcto, ya que el manejo de las diferentes formas de hiperplasia pueden variar desde el no tratamiento hasta la histerectomía.

La hiperplasia ocurre principalmente en mujeres perimenopáusicas, ya que sus ciclos frecuentemente son anovulatorios, pero también ocurre en mujeres postmenopáusicas que

tienen niveles estrogénicos endógenos elevados (obesidad) o bien están recibiendo estrógenos exógenos^{170,171,172}. Así mismo la hormonoterapia con Tamoxifeno induce la hiperplasia por su acción estrogénica endometrial^{46,173,174,175,176,177,178}.



Ilustración 35.- Ecografía abdominal: ecografía del útero realizada tras histeroscopia en una mujer de 40 años, obesa, nuligesta, con baches amenorreicos amplios y diagnóstico histeroscópico de hiperplasia endometrial

En ocasiones puede detectarse la hiperplasia en mujeres jóvenes, incluyendo adolescentes, ya que la anovulación esporádica puede ocurrir en las edades reproductivas y los ciclos anovulatorios son frecuentes en esta etapa

Algunas veces la hiperplasia ocurre cuando no hay un desorden endocrinológico subyacente aparente. Estudios recientes han mostrado que hay dos formas de hiperplasia, una atípica, que está fuertemente ligada al adenocarcinoma siendo una lesión aparentemente precursora, y otra forma no atípica que en gran medida es autolimitada y con aparente poca relación con el carcinoma^{179,180,181}.

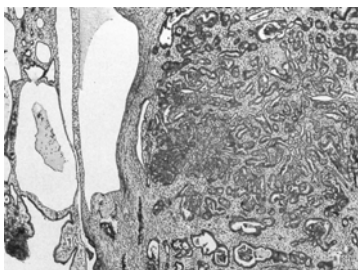


Ilustración 36.- Microscopía: hiperplasia compleja no atípica y extensa metaplasia

La metaplasia epitelial está fuertemente ligada a la hiperplasia pero la mayoría de estas lesiones realmente representan alteraciones del epitelio que son o bien cambios degenerativos o regenerativos, y no metaplasias verdaderamente

Reed y colaboradores¹⁸¹ sitúan la máxima incidencia de hiperplasias atípicas entre los 60 y 64 años, y para las hiperplasia no atípicas entre los 50 y 54 años.

Terminología y clasificación de la hiperplasia

La distinción entre una hiperplasia atípica y un adenocarcinoma bien diferenciado ha sido en gran medida enturbiada por el término "carcinoma in situ", algo similar a lo ocurrido en las lesiones precursoras del cáncer de cérvix uterino. La confusión resultante del uso de diferentes clasificaciones a menudo ha impedido la comparación de datos entre Instituciones y ha creado problemas en la comunicación entre los ginecólogos y los

patólogos. En los últimos años, la Organización Mundial de la Salud ha promovido una clasificación de hiperplasia endometrial que ha obtenido gran aceptación (ver tabla 8).

Tabla 8.- Clasificación de la hiperplasia endometrial de la OMS^{165,182,183,184,185} y riesgo de malignización¹⁶⁵

Tipo de hiperplasia	Riesgo de malignización (%)
Simple	<1
Compleja	3
Simple con atipia	8
Compleja con atipia	29

El rasgo básico de esta clasificación es la separación de la hiperplasia en formas típicas y atípicas. La complejidad glandular tiene una importancia secundaria y se categoriza en simple y compleja, y dan una valoración general del grado de agrupamiento e irregularidad glandular.

El término adenomatoso es mejor evitarlo porque no está estandarizado su uso en las publicaciones. Las lesiones previamente clasificadas como carcinoma in situ son ahora incluidas en la categoría de hiperplasia atípica, y el primer término ha sido abandonado. Consecuentemente las lesiones borderline son clasificadas bien como hiperplasias atípicas o como adenocarcinomas invasivos bien diferenciados. El uso de una clasificación sencilla permite al ginecólogo un manejo más simplificado del caso.

Rasgos patológicos de la hiperplasia

Todos los tipos de hiperplasia comparten ciertos rasgos morfológicos. Muestran un incremento en la proporción glándula-estroma e irregularidades en la forma y tamaño de las glándulas. Además, la actividad mitótica es evidente aunque su intensidad es variable y a menudo menos que el observado en el endometrio proliferativo¹⁶⁴.

Las alteraciones arquitecturales, caracterizadas por la complejidad glandular y la cantidad de estroma separando las glándulas, distinguen las formas simples y complejas de la hiperplasia, sin tener en cuenta la presencia de atipia.

La hiperplasia es generalmente una anormalidad difusa, afectando a la mayoría del endometrio, pero también puede mostrar un crecimiento apilado, exuberante y de configuración polipoide, especialmente la forma atípica puede ser focal. Esta focalidad puede estar justificada por las diferencias en el contenido de receptores estrogénicos y de progesterona en diferentes áreas endometriales¹⁸⁶. A medida que la lesión hiperplásica se vuelve más anaplásica disminuye la concentración de receptores para progesterona¹⁸⁷.

En la hiperplasia, las vénulas ectásicas están a menudo presentes en el estroma superficial por debajo de la superficie epitelial, así como la evidencia morfológica de un sangrado y ruptura activo alrededor de las vénulas ectásicas trombosadas.

En la hiperplasia simple, casi todas las glándulas proliferadas están dilatadas y son quísticas, con forma y tamaño irregular, y separadas por estroma abundante (ver tabla 9).

Tabla 9.- Rasgos morfológicos de la hiperplasia sin atipia¹⁶⁴

Núcleo	Pseudoestratificado En forma de cigarro u oval con contornos lisos Cromatina de distribución uniforme Nucleolo pequeño o poco visible Actividad mitótica variable
Citoplasma	Variable, a menudo anfófilo (coloreado tanto por ácido como por base)
Glándulas	Irregulares, variables en tamaño y algunas dilatadas Ramificadas, plegadas y con salientes (en la hiperplasia simple distribuidas al azar en abundante estroma y en la hiperplasia compleja distribuidas en forma agrupada y compacta con menos estroma) Contornos altamente irregulares
Rasgos frecuentemente asociados	Crecimiento polipoide Células ciliadas Vénulas ectásicas Ruptura y sangrado

Los cambios arquitecturales glandulares están caracterizados por varios grados de ramificación irregular con pliegues y salientes glandulares. El revestimiento celular de las glándulas irregulares es semejante citológicamente al del endometrio proliferativo. Son células columnares con citoplasma acidófilo que tienen núcleos pseudoestratificados que mantienen su orientación a la membrana basal subyacente. Los núcleos son ovales con contornos lisos, cromatina dispersa homogéneamente y nucleolo pequeño. La actividad mitótica puede ser bastante variable, pero el porcentaje de mitosis no influye en el diagnóstico de la hiperplasia simple.

El cambio a células ciliadas a menudo se ve a lo largo del borde luminal de las glándulas así como de la superficie epitelial. La metaplasia escamosa puede también estar presente, aunque este cambio es relativamente infrecuente en la hiperplasia sin atipia.

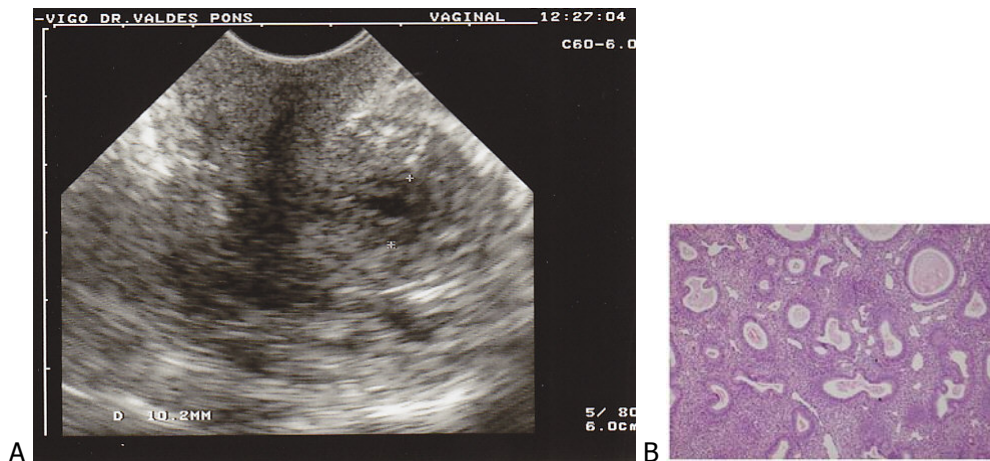


Ilustración 37.- Imágenes de hiperplasia endometrial sin atipia: ecografía vaginal (A) en paciente postmenopausica asintomática con endometrio engrosado y escaso líquido en cavidad uterina, que tras la histeroscopia microscópicamente (B) se diagnosticó hiperplasia sin atipia

Por definición, en la hiperplasia simple el estroma debe ser abundante. El estroma semeja a aquel visto en la fase proliferativa de un ciclo menstrual normal, consistente en células pequeñas y ovals con escaso citoplasma. Al igual que las glándulas, el estroma muestra actividad mitótica. Cuando la hiperplasia es polipoide, el estroma puede contener arterias de pared gruesa similares a aquellas vistas en los pólipos. El estroma superficial en la hiperplasia simple típicamente contiene vénulas dilatadas y pueden ser numerosas cuando la hiperplasia es exuberante y polipoide

Al contrario de la hiperplasia simple, la hiperplasia compleja muestra glándulas más densamente agrupadas, contrapuestas y suelen mostrar agrupamiento espalda contra espalda, aunque siempre está presente alguna pequeña cantidad de estroma. Sin embargo, es el grado de agrupamiento glandular el que separa las formas complejas de las formas de hiperplasia simple, y puede coexistir la hiperplasia simple con la compleja.

Algunas veces las glándulas están de alguna manera agrupadas y son irregulares pero no están empaquetadas densamente, y no está claro si el proceso puede ser catalogado como hiperplasia simple o compleja.

Hiperplasia atípica

La hiperplasia atípica puede contener un patrón arquitectural simple o complejo pero, en contraste a la hiperplasia no atípica, la mayoría de los casos de hiperplasia atípica mostrarán glándulas fuertemente empaquetadas y manteniendo el estroma (complejo). Lo que nos da el diagnóstico de atipia son los rasgos nucleares específicos.

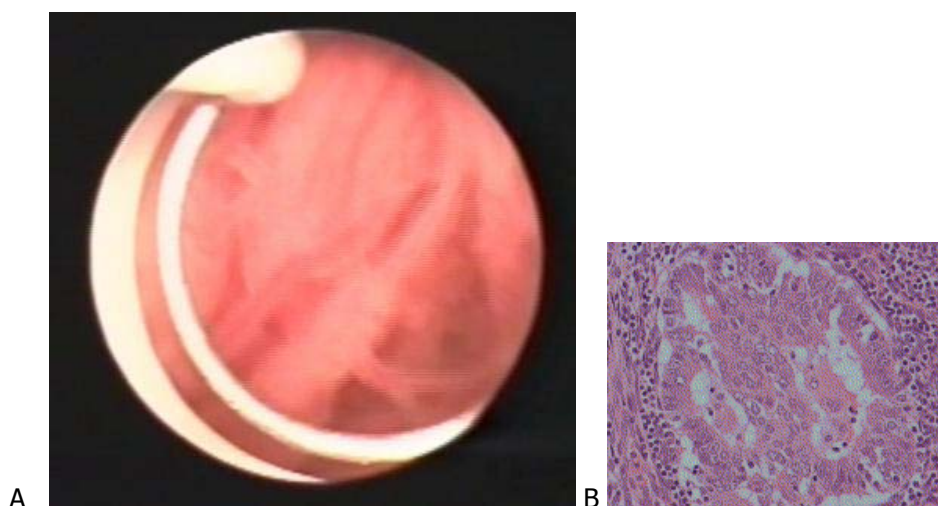


Ilustración-41. Imágenes de hiperplasia atípica en paciente fértil de 45 años e hipermenorreas con ecografía endometrial normal. Por histeroscopia (A) se observan efracciones endometriales. La biopsia endometrial microscópica (B) fue informada de hiperplasia atípica

Las efracciones endometriales difusas en toda la cavidad son sugestivas de hiperplasia o adenocarcinoma, aunque no se detectaron vasos atípicos. El diagnóstico de la histerectomía final fue de hiperplasia difusa de toda la cavidad y áreas focales atípicas

Las glándulas de la hiperplasia atípica tienden a ser altamente irregulares en su forma y tamaño. Pueden proyectarse hacia la luz pliegues papilares o crestas carentes de un eje fibrovascular. Aunque pueden ser complejas y fuertemente empaquetadas las glándulas están rodeadas por estroma. Incluso con una aparente disposición glandular espalda contra espalda, cada glándula tiene una membrana basal con un fino anillo de estroma separándola de la glándula adyacente (ver tabla 10).

Tabla 10.- Rasgos morfológicos de la hiperplasia atípica¹⁶⁴

Núcleo	Estratificado con pérdida de la polaridad Agrandado, redondeado y con formas irregulares Grumos de cromatina creando una apariencia vesicular Nucleolo prominente Variable cantidad de actividad mitótica La atipia nuclear deberá ser claramente aparente, afectando a la mayoría del revestimiento celular que afecta a las glándulas
Citoplasma	Eosinófilo, difuso o focal
Glándulas	Irregulares, tamaño variable y algunas dilatadas Hiperplasia atípica simple: distribuidas aleatoriamente en un estroma abundante Hiperplasia atípica compleja: próximas entre sí con un estroma disminuido Contornos altamente irregulares
Rasgos frecuentemente asociados	Papilas plegándose hacia las glándulas (sin unirse) Estroma disminuido Células ciliadas Cambio escamoso

En la forma atípica los rasgos nucleares de las células glandulares son más importantes para el diagnóstico que los citoplasmáticos (ver ilustración 42).

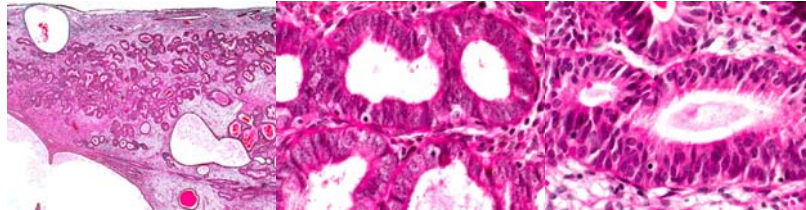


Ilustración 42.- Microscopía: hiperplasia atípica endometrial

Los núcleos celulares son grandes y redondeados más que ovales y pueden tener membranas nucleares irregulares. La cromatina está dispersa y forma manchas a lo largo de la membrana nuclear, resultando en una apariencia vesicular distintiva. Estos núcleos vesiculares son altamente característicos de la atipia endometrial. El nucleolo puede ser prominente. El núcleo a menudo muestra verdadera estratificación, con pérdida de la polaridad en relación a la membrana basal, que contrasta con la pseudoestratificación mostrada por los núcleos de la hiperplasia no atípica. La estratificación varía de dos a cuatro células en grosor. El citoplasma de las células glandulares atípicas es abundante y eosinófilo. Esta eosinofilia es un rasgo que ayuda cuando está presente, pero no es específica por sí mismo de la hiperplasia atípica.

El criterio mínimo para el diagnóstico de atipia focal no ha sido definido. Sin embargo, para que la atipia focal sea un hallazgo significativo, debería ser una lesión fácilmente discernible en un fondo de glándulas claramente hiperplásicas con formas y tamaños irregulares¹⁶⁶. En casos equívocos donde hay una situación de atipia focal sobre un fondo de hiperplasia simple o compleja, hay a menudo núcleos atípicos focalmente distribuidos en la mayoría de las glándulas. En otros casos la atipia aparente está confinada a solamente unas pocas glándulas. En cualquier caso un diagnóstico de hiperplasia atípica es mejor limitarlo a aquellos casos en los cuales claramente los núcleos atípicos son identificados claramente sin una búsqueda exhaustiva. Además, los cambios citológicos de atipia deberían afectar a la mayoría del revestimiento epitelial de las glándulas.

El diagnóstico diferencial de la hiperplasia atípica incluye el adenocarcinoma bien diferenciado, ya que ambas lesiones están a menudo compuestas por glándulas fuertemente agrupadas y con atipia citológica^{188,189}.

Es difícil discernir histeroscópicamente entre una hiperplasia compleja atípica y un adenocarcinoma bien diferenciado porque las efracciones endometriales y las vascularizaciones atípicas que observamos en ambas, son similares y por la limitación a la hora de obtener muestra de tejido endometrial profundo junto con miometrio subyacente, por lo que es difícil para el patólogo descartar un proceso infiltrativo muscular con estas muestras^{190,191}.

Una vez que la atipia verdadera es identificada y que las lesiones benignas que imitan la hiperplasia son excluidas, el diagnóstico diferencial incluye el adenocarcinoma bien diferenciado. Un diagnóstico de adenocarcinoma bien diferenciado se establece fácilmente cuando hay invasión miometrial, pero esto es un hallazgo raro en los legrados y más en las biopsias por histeroscopia. El diagnóstico de carcinoma está basado en la identificación de la invasión del estroma endometrial, pero esto es un cambio sutil en las neoplasias bien diferenciadas. Hay tres criterios, cualquiera de los cuales identifica invasión estromal¹⁶⁶ (ver tabla 11).

Tabla 11.- Criterios de identificación de invasión estromal

Un patrón glandular confluyente en el cual las glándulas individuales, no interrumpidas por estroma, surgen y crean un patrón cribiforme
Una infiltración irregular de las glándulas asociada con un estroma fibroblástico alterado (reacción desmoplásica)
Un patrón papilar extenso

Estos criterios para determinar la presencia de invasión permiten que el diagnóstico de hiperplasia atípica o carcinoma se haga más objetivamente.

Cáncer de mama e hiperplasia endometrial

Se ha relacionado una mayor frecuencia de hiperplasia endometrial en las mujeres con cáncer de mama tratadas con Tamoxifeno que presentan sangrado vaginal que las que no^{192,193}.

Diversos autores demuestran que la hiperplasia endometrial en mujeres con cáncer de mama es más frecuente en usuarias de Tamoxifeno que las que no lo utilizan, aunque las diferencias no son estadísticamente significativas (ver tabla 12)

Tabla 12.- Distribución de la hiperplasia endometrial en mujeres postmenopáusicas con antecedente de cáncer de mama con y sin tratamiento con Tamoxifeno (TAM)

Autor	Número de pacientes tratadas con TAM	Número de pacientes no tratadas con TAM	Hiperplasia endometrial en pacientes tratadas con TAM. Número (%)	Hiperplasia endometrial en pacientes no tratadas con TAM. Número (%)	Valor de p
Neven y cols. ⁹⁵	30	29	1 (3.3)	0 (0.0)	No indicado
Lahti y cols. ¹⁷⁷	51	52	2 (4.0)	1 (2.0)	No significativo
Cohen y cols. ¹⁶⁰	175	27	21 (12.0)	3 (11.0)	No significativo

Tratamiento de la hiperplasia endometrial

La hiperplasia sin atipia, simple o compleja, generalmente es una lesión autolimitada que regresará. La hiperplasia atípica, sin embargo, está asociada con el desarrollo del adenocarcinoma. Diversos estudios indican que la hiperplasia no atípica regresa espontáneamente en un elevado porcentaje de casos con un riesgo de progresión a carcinoma de un máximo del 3%, mientras que cerca del 30% de las hiperplasias complejas atípicas progresarán¹⁶⁵.

Probablemente en la actualidad el tratamiento más adecuado de la hiperplasia sin atipia sea el sistema intrauterino liberador de levonorgestrel (SIU-LNG)^{161,194,195}. En el ensayo clínico del 2003 de Wildemeersch¹⁹⁶ se confirmó por biopsia la regresión completa de la hiperplasia con y sin atipias en 12 pacientes con la utilización del SIU-LNG. Posteriormente en el 2007 Wildemeersch¹⁹⁷ observó la misma regresión en 8 pacientes con hiperplasia compleja con atipias. Estos estudios son limitados por el número escaso de pacientes.

El tratamiento de la hiperplasia sin atipias debe ser conservador, resolviendo las situaciones de hiperestrogenismo, utilizando sistemas intrauterinos liberadores de gestágenos y siempre realizando un seguimiento histeroscópico de las pacientes.

Trimble y cols.¹⁹⁰ demuestran que más de un 40% de hiperplasias endometriales atípicas por biopsia, posteriormente y tras la histerectomía serán re-definidas como adenocarcinoma, aunque por lo general serán de bajo grado histológico. En los casos de hiperplasia con atipia y hasta que nuevos datos indiquen lo contrario, deben tratarse mediante histerectomía, ya que un porcentaje importante de ellos serán adenocarcinomas poco agresivos^{198,199,200}. En los casos de mujeres jóvenes que desean descendencia y tras una clara información de los riesgos, puede plantearse el tratamiento conservador con seguimiento estricto.

Carcinoma endometrial

El cáncer de cuerpo uterino es el cuarto cáncer más frecuente entre las mujeres tras el de mama, colorrectal y pulmón, y el primero del genital femenino en el Reino Unido, con 7.536 casos nuevos diagnosticados en el año 2007²⁰¹. En este país los ratios de incidencia para el cáncer uterino especificados por edad desde el año 1975 hasta el 2007, se han mantenido estables en las mujeres por debajo de los 40 años de edad (10.0 casos por cada

100.000 habitantes), aumentando en el segmento de edad de 40 a 49 años (de 35.0 hasta 42.0), en el segmento de 50 a 59 años (de 40.0 hasta 60.0) y más notoriamente por encima de los 59 años (de 40.0 hasta 80.0)²⁰¹.

A nivel mundial las tasas ajustadas por edad de la incidencia del cáncer de útero son distintas según la región, siendo mas frecuentes en América del Norte y raza caucasiana (18.0 casos por cada 100.000 mujeres y año), en Europa y algunas áreas de América del Sur (tasas de 9.0 a 11.0)²⁰².

En Estados Unidos de Norteamérica la tasa ajustada de incidencia del cáncer uterino sufrió un drástico descenso desde el año 1975 (35,47 casos por cada 100.000 mujeres y año) hasta el año 1988 (23.55 casos). Desde entonces los niveles se han estabilizado con un ligera tendencia al aumento (tasa en el año 2006 de 24,08 casos por cada 100000 mujeres y año)^{203,204}. La mortalidad también ha descendido levemente desde el año 1975 (5,28 casos por cada 100000 mujeres y año) hasta el año 1997 (4.21). Desde entonces se ha producido un aumento hasta llegar a una tasa de 4,42 en el año 2006.

El adenocarcinoma endometrial también es el tumor maligno del tracto genital femenino más frecuente en España²⁰⁵. Su incidencia se estima en 17 casos por cada 100.000 habitantes al año, con una mortalidad entorno a 7 por cada 100.000 habitantes y año.

El ligero aumento de la incidencia de este cáncer en la postmenopausia en los últimos años podría ser explicado por el aumento de la prevalencia del sobrepeso y obesidad en la población, y por un uso no adecuado de la terapia sustitutiva hormonal en determinadas áreas geográficas. La ligera disminución de la incidencia en la perimenopausia y etapa fértil puede estar motivada a la ampliación del uso de anticonceptivos hormonales hasta la menopausia²⁰⁶.

Factores de riesgo del cáncer endometrial

Es un tumor que afecta principalmente a edades avanzadas y su incidencia ha disminuido a lo largo de los años al conocer mejor sus factores predisponentes y poder ser evitados. La supervivencia tras el tratamiento es muy alta, principalmente en estadios precoces.

Es una enfermedad clásicamente asociada a la opulencia, obesidad y mujeres postmenopáusicas con baja paridad. Cualquier factor que aumente la exposición de

estrógenos sin oposición (por ejemplo: obesidad, terapia estrogénica sustitutiva sin oposición, ciclos anovulatorios y tumores secretores de estrógenos), incrementa el riesgo de cáncer endometrial. Así mismo, todos los factores que disminuyen el nivel de estrógenos o aumenten los de progestágenos tienden a proteger de este tumor (por ejemplo: anticonceptivos hormonales y tabaco) ^{133,207,208,209,210,211,212,213,214,215}.

El adenocarcinoma endometrial típico es el tipo endometriode bien o moderadamente diferenciado, con o sin diferenciación escamosa, y representa del 80 al 85% de todos los carcinomas endometriales¹⁵². El arquetipo de esta enfermedad es una mujer perimenopáusica o postmenopáusica, obesa, hipertensa y diabética, que acude a consulta ginecológica por metrorragias y en donde se le realizara una ecografía vaginal que determina la sospecha de patología endometrial²¹⁶.

Aparte del diagnostico accidental ecografico del cáncer endometrial, la presencia en la citología cérvico-vaginal de agregados endometriales pueden ayudar al diagnóstico. Demirkiran y cols.²¹⁷ publicaron en 1995 que los casos detectados de cáncer endometrial mediante una citología patológica presentan tipos histológicos más agresivos.

Los tumores endometriales de bajo grado histológico (menos agresivos) están frecuentemente asociados con hiperplasia, especialmente la atípica, condición que resulta de una estimulación estrogénica sin oposición¹ como ocurre en la menopausia o en la mujer joven con el síndrome de Stein-Leventhal¹³¹. El uso de estrógenos exógenos sin oposición como terapia hormonal sustitutiva en la mujer mayor también predispone al carcinoma endometrial, que tiende a ser de bajo grado. Todas estas situaciones pueden generar los cánceres de endometrio tipo I estrógeno-dependiente de Bokhman²¹⁸ que suponen aproximadamente el 70% de los cánceres endometriales. Las piezas de histerectomía de estos tumores tienden a mostrar invasión miometrial mínima, aunque la invasión profunda pueda ocurrir en algunos casos. El pronóstico es generalmente bueno, con una supervivencia a los 5 años mayor del 80%.

Otro tipo de carcinoma endometrial muy diferente es la neoplasia de alto grado que parece tener menos relación con la estimulación estrogénica sostenida. Estos tumores representan del 10 al 15% de los carcinomas endometriales e incluyen subtipos histológicos tales como los carcinomas serosos y de células claras acompañados con otros carcinomas que muestran rasgos nucleares de alto grado. Estos tumores tienden a ocurrir en mujeres postmenopáusicas de edad avanzada. Generalmente invaden profundamente el miometrio,

infiltran los canales linfáticos y vasculares, y pueden mostrar extensión extrauterina precoz. Son el tipo II no estrógenodependiente de Bokhman²¹⁸ menos común y que abarca aproximadamente el 20% de los cánceres endometriales²¹⁹.

Se ha determinado diversos factores de riesgo asociados al cáncer de endometrio⁶¹ (ver tabla 13)

Tabla 13.- Factores de riesgo del cáncer de endometrio

Tratamiento estrogénico sustitutivo prolongado ¹
Cáncer de colon hereditario no polipoideo ^{220,221}
Obesidad ¹³²
Tamoxifeno ¹³³
Diabetes ²²²
Menarquia precoz ²⁰⁷
Menopausia tardía ²²³
Infertilidad o nuliparidad ²¹⁰
Síndrome de Stein-Leventhal ¹³¹
Tumores de las células de la granulosa-teca ²²⁴
Dieta rica en grasa animal ²²⁵
Hipertensión arterial ²²⁶
Cáncer de mama y ovario ^{227,228,229,230}
Drogas antipsicóticas ²³¹
Radioterapia pélvica ²³²

Aproximadamente un 35% de las mujeres con cáncer de endometrio no serán obesas ni presentarán signos de hiperestrogenismo²¹⁸.

Los estudios clínico-patológicos durante los últimos años muestran la importancia de reconocer los subtipos histológicos específicos y graduar de forma precisa los carcinomas para ayudar a predecir el pronóstico y el tratamiento específico²³³. La mayoría de los tumores endometriales diagnosticados por biopsia son tratados mediante histerectomía abdominal total extrafascial y salpingo-ooferectomía bilateral que permite precisar un estadiaje quirúrgico-patológico. Sin embargo, es importante la identificación de los tumores más agresivos en el momento de la biopsia, ya que esas neoplasias tienen un gran potencial para la extensión metastásica, incluyendo la afectación de la superficie peritoneal y precisan una cirugía más radical que incluya la linfadenectomía y obtener un estadiaje quirúrgico más preciso.

Motivo y método del diagnóstico

La mayoría de las pacientes con cáncer endometrial son diagnosticadas a partir de un episodio de sangrado genital en la menopausia, aunque solo el 15% de estos sangrados serán un cáncer⁵.

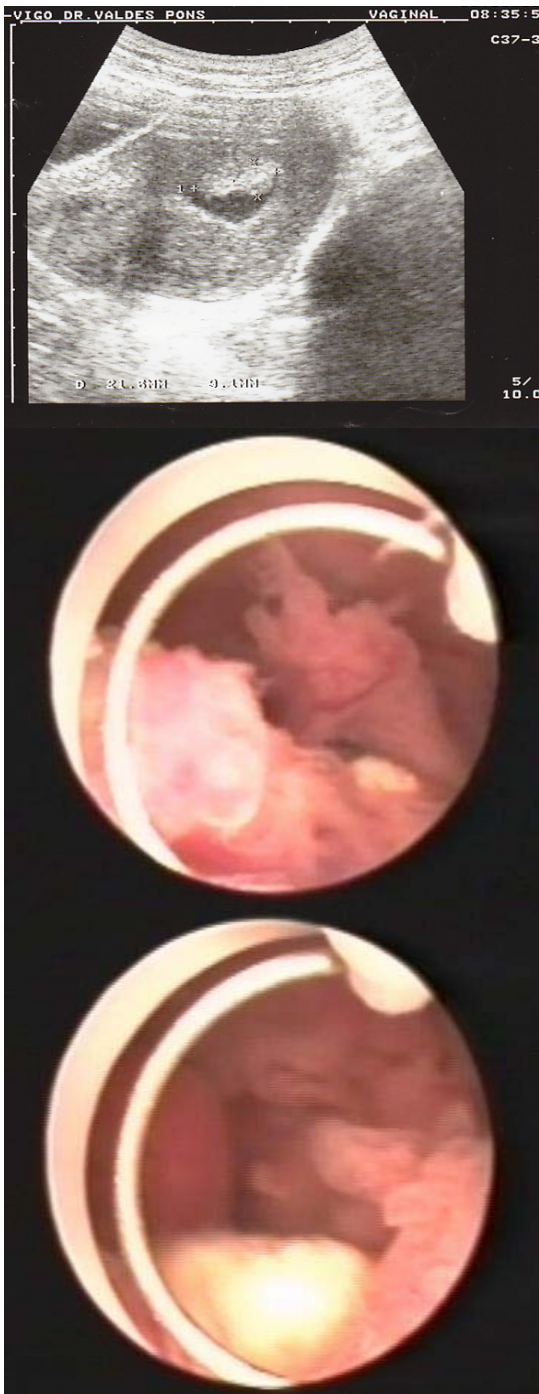


Ilustración 43.- Imágenes de cáncer endometrial en enferma con metrorragia postmenopáusica. Imagen superior: ecografía abdominal donde se observa una masa endometrial con pérdida de interfase y sangre en cavidad. Imágenes inferiores: histeroscopia donde se aprecia efracciones endometriales, vascularización intensa y atípica sugestiva de hiperplasia atípica o adenocarcinoma, conjuntamente con pólipo endometrial (imagen inferior)
 El resultado tras la biopsia fue de adenocarcinoma endometrioide G1. Tras la cirugía el estadiaje fue IBG2

No existe un método ideal de diagnóstico precoz del cáncer de endometrio que pueda aplicarse a la población en general, pero en algunos casos puede estar justificado un seguimiento estricto: terapia hormonal sustitutiva estrogénica en pacientes con útero intacto, mujeres premenopáusicas con ciclos anovulatorios largos espontáneos y en mujeres con alta agregación familiar de cáncer (Síndrome de Lynch²³⁴, Síndrome de Cowden²²⁹ y mutaciones de los oncogenes BRCA 1 y 2²²⁸).

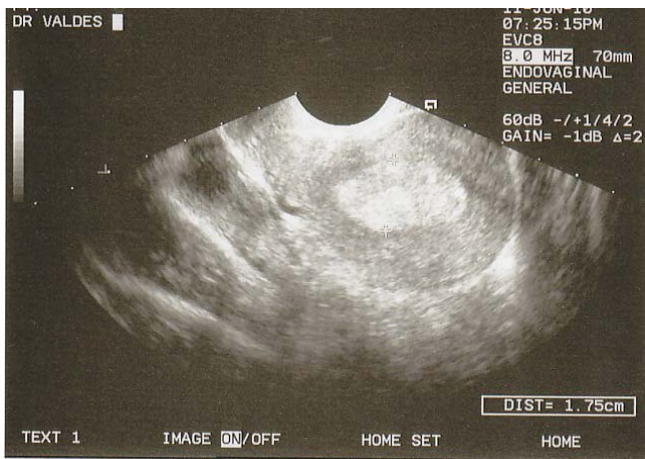


Ilustración 44.- Ecografía vaginal en enferma postmenopáusica asintomática con citología diagnosticada de atipias glandulares de significado incierto. La biopsia endometrial dio como resultado adenocarcinoma endometrial

La aparición de células anormales en la citología cérvico-vaginal puede alertar sobre la posibilidad de enfermedad endometrial^{235,236,237} y también existe una fuerte asociación entre el grosor endometrial ecográfico en la menopausia y la existencia de patología²³⁸

Aunque clásicamente el legrado uterino es la forma más frecuente de diagnosticar el cáncer de endometrio, actualmente se prefiere realizar el diagnóstico mediante histeroscopia, ya que no precisa la intervención de un anestesista y el legrado endometrial fraccionado puede tener unas tasas de falsos positivos de afectación cervical por contaminación del cuerpo uterino del 40 al 50%^{239,240}.

Aunque en toda paciente con sospecha de cáncer endometrial debe realizar un estudio previo mediante biopsia endometrial, en la práctica diaria esto no siempre es así y este proceder hay que erradicarlo. Hay que hacer hincapié en que la capacidad de la biopsia endometrial de realizar un diagnóstico correcto, depende de la habilidad del ginecólogo en obtenerla de forma adecuada así como la del patólogo en analizar muestras de tejido significativas pero de escaso volumen. Cuando ambos factores se coordinan la eficiencia de la técnica es muy alta.

Cáncer de mama y cáncer de endometrio

Existen algunos grupos familiares con una incidencia mayor de tumores mamarios y de endometrio^{228,229,230} (ver ilustración 45).

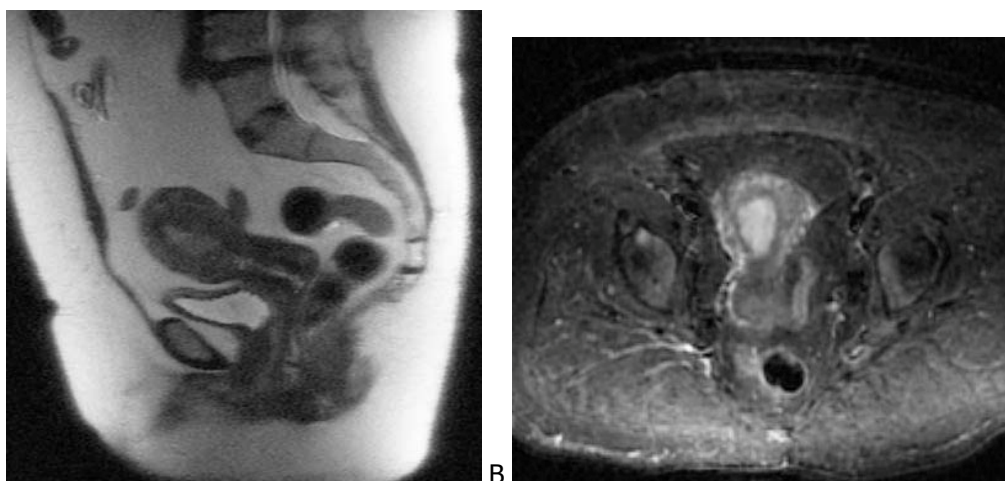


Ilustración 45.- Imágenes de cáncer de endometrio en paciente de 67 años postmenopáusica y con sobrepeso, que tras episodio de metrorragia se realiza ecografía vaginal detectándose un engrosamiento endometrial. Tras la histeroscopia se diagnostica un adenocarcinoma endometrial de tipo endometriode grado I. Imágenes de Resonancia Nuclear (A y B) compatibles con adenocarcinoma que infiltra superficialmente el miometrio de la cara anterior uterina. No se detectan adenopatías. Tras la cirugía el estadiaje fue IB G1. Al año y medio del cáncer de endometrio se diagnosticó y trató un carcinoma lobulillar infiltrante mamario pT3N1(myc)M0 G1, receptor estrogénico (+++), receptor progestagénico (++), cadherina (-), Ck5 (-), Cerb-B2 (++), FISH (-), ki67 proliferación baja.

Existen múltiples publicaciones que asocian el uso de Tamoxifeno a un aumento del riesgo relativo de padecer cáncer endometrial^{241,242,243} (ver tabla 14).

Tabla 14.- Riesgo relativo de padecer cáncer endometrial en mujeres postmenopáusicas que utilizan Tamoxifeno (TAM)

Autor y tipo de estudio	Número de usuarias que utilizaron TAM	Número de controles	Casos de cáncer de endometrio en usuarias de TAM Número (%)	Casos de cáncer de endometrio en controles Número (%)	RR	95% IC	Dosis de TAM en mg. día
Fornander y cols. ²⁴¹ . Estudio randomizado	931	915	13 (1.4)	2 (0.2)	6.4	1.4-28	40
Fisher y cols. ²⁴⁹ . Estudio randomizado	1419	1424	15 (1.1)	2 (0.1)	7.5	1.7-32.7	20
Andersson y cols. ²⁴² . Estudio casos control	864	2674	7 (0.8)	13 (0.5)	1.9	0.8-3.9	30
Robinson y cols. ²⁴⁴ . Estudio casos control	108	478	4	4	15.2	2.8-84.4	20
Curtis y cols. ²⁴³ . Estudio cohorte no randomizada	14358	72965	73 (0.5)	384 (0.5)	2.0	1.59-25.5	No datos
Peters-Ingl y cols. ²⁴⁵ Estudio cohorte retrospectiva	701	1408	8 (1.1)	17 (1.2)	1.1	0.71-1.80	20-40

RR: riesgo relativo; IC: intervalo de confianza

En algunos estudios el uso de Tamoxifeno en enfermas de cáncer de mama, se ha asociado al desarrollo de cáncer endometrial de mal pronóstico, observándose tipos histológicos más agresivos y estadios más avanzados^{246,247,248}. Pero también existen otras publicaciones que asocian el uso de Tamoxifeno con el desarrollo de tumores poco agresivos^{37,47,153,246,249,250} que en la mayoría de los casos son estadios FIGO I, de bajo grado y subtipos histológicos similares a los detectados en mujeres que no lo utilizan^{251,245}.

Incluso publicaciones españolas como la de Noguero y cols.²⁵² en su casuística 29 casos de tumores múltiples (8 casos de tumor endometrial y posterior de mama, y 21 casos de tumor de mama y posterior endometrio con 14 usuarias de Tamoxifeno) sobre un total de 552 cánceres de endometrio, encuentran que la mayoría se encuentran en estadio I, sin variaciones pronósticas con respecto a aquellas no tuvieron cáncer de mama ni utilizaron Tamoxifeno.

Pero en los últimos años han surgido nuevos estudios que indican que los tumores de cuerpo uterino asociados al uso de Tamoxifeno son mas avanzados y de peor pronóstico que los de las mujeres que no lo utilizaron^{253,254}. Según Hoogendoorn y cols.²⁵⁵ (2008) los tumores del cuerpo uterino asociados al uso de Tamoxifeno muestra un tipo histológico más agresivo y peor supervivencia. Analizando 332 pacientes que desarrollaron cáncer de cuerpo uterino tras haber padecido cáncer de mama y valorando el uso o no de Tamoxifeno, detectaron que las pacientes que lo habían utilizado mostraban en sus tumores más receptores hormonales negativos ($p < 0.05$) y más positividad para p53. La supervivencia a los 3 años fue menor en las usuarias de Tamoxifeno (82% versus 93% $p = 0.0001$). en base a estos datos podríamos añadir a los factores de mal pronóstico del cáncer endometrial el antecedente de uso de Tamoxifeno.

Bergman y cols.²⁴⁶ (2000) asocian el uso de Tamoxifeno a una incidencia mayor de tumores mixtos mesodermicos malignos (carcinosarcomas) y sarcomas uterinos (15.4% versus 2.9% $p \geq 0.02$). Similares resultados han publicado Narod²⁵³ y Lasset²⁵⁴. Bergman también ha observado una frecuencia del 21.4% de tumores con tipos histológicos de mal pronóstico (de células claras y seroso) en las usuarias de Tamoxifeno frente al 1.5% de las que no lo utilizan (OR=17.7 y una $p = 0.0002$).

El estudio de la NSABP²⁴⁹ (1994) reveló que el 10% de los tumores uterinos malignos asociados al uso de Tamoxifeno fueron sarcomas, frente al 3% de sarcomas del total de los

cánceres uterinos en la población general reportado por Menden y cols.²⁹¹. Deligdisch y cols.¹⁵³ en una cohorte de 700 pacientes tratadas con Tamoxifeno por cáncer de mama, encontraron 33 casos de cáncer endometrial y de ellos 2 casos de tumor mixto mesodermico maligno.

En general la terapia con Tamoxifeno induce trastornos proliferativos endometriales, detectándose engrosamiento endometrial, pólipos endocervicales y endometriales, hiperplasia endometrial, incremento del tamaño de los miomas, exacerbación de la endometriosis, quistes ováricos, adenocarcinoma endometrial y sarcoma uterino. La incidencia de cáncer endometrial en mujeres que usan Tamoxifeno es de 2 casos por cada 1000 usuarias^{2,3}. Incluso en pacientes sin cáncer de mama, pero que utilizan Tamoxifeno a dosis profilácticas por poseer factores de riesgo para el cáncer de mama, pueden desarrollar cáncer uterino²⁴⁹.

Existe una clara correlación positiva entre la duración de la terapia con Tamoxifeno y el desarrollo de cáncer endometrial^{256,257} y este riesgo se incrementa con la edad de la paciente²⁵⁸. La larga duración de su uso se asocia a un aumento del riesgo relativo de cáncer frente al uso menor de 5 años²⁵⁹.

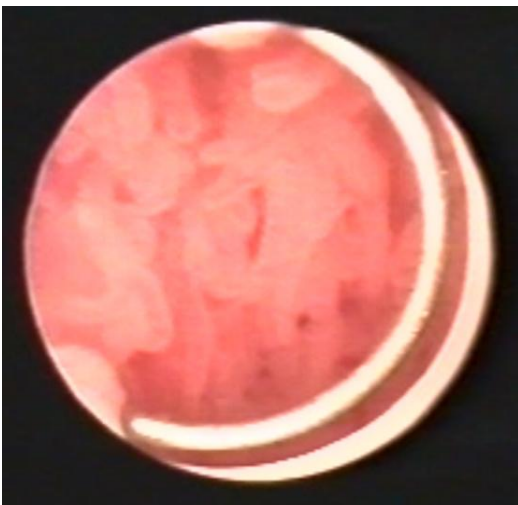


Imagen 46.- Histeroscopia. Cáncer endometrial de tipo endometriode en enferma de cáncer de mama a tratamiento durante 7 años con Tamoxifeno. Presentó sangrado genital y al realizar la ecografía vaginal se detectó engrosamiento del endometrio. Histeroscópicamente se observan efracciones endometriales sugestivas de adenocarcinoma

El problema para el seguimiento y diagnóstico precoz del cáncer uterino en los casos de tratamiento con Tamoxifeno por cáncer de mama, radica en la pobre correlación entre los hallazgos ecográficos, histeroscópicos e histológicos^{260,261,262}.

Clasificación de la Organización Mundial de la Salud del carcinoma endometrial

La clasificación histológica actual de la Organización Mundial de la Salud reconoce varias morfologías distintas de carcinoma que son importantes de identificar en las biopsias¹⁸².

La mayoría de los ejemplos de adenocarcinoma endometrial tienen el patrón "típico", "usual" o "sin otras especificaciones (NOS)", referidas como carcinoma endometriode. Más de la mitad de todos los carcinomas endometriales tiene este patrón típico. El término "endometriode" proporciona una designación específica para este patrón neoplásico, separándolo claramente de otros tipos histológicos del carcinoma endometrial. Sin embargo, ya que el término "carcinoma endometriode" es más ampliamente aplicado para el carcinoma de ovario primario, esta terminología para la neoplasia uterina primaria es potencialmente confusa para el clínico.

Del 20 al 30% de los carcinomas endometriales muestran un patrón endometriode con diferenciación escamosa. Actualmente los estudios tienden a mostrar que los carcinomas endometriales con o sin epitelio escamoso se comportan de la misma manera cuando los estratificamos de acuerdo con el grado histológico del componente glandular. Por lo tanto, estos tumores serán mejor clasificados si utilizamos el término adenocarcinomas con diferenciación escamosa y determinando el grado de diferenciación celular. Los términos "adenoacantoma" y "carcinoma adenoescamoso" ya no se usan para el carcinoma endometrial²⁶³.

Los otros tipos de carcinoma endometrial son relativamente infrecuentes. Los tumores serosos y mucinosos representan ambos del 5 al 10% de las neoplasias primarias endometriales en la mayoría de las series y el adenocarcinoma de célula clara en no más del 5% de todos los casos (ver tabla 15).

Tabla 15.- Subtipos de carcinoma endometrial¹⁸²

TUMORES EPITELIALES Y LESIONES RELACIONADAS				
CARCINOMA ENDOMETRIAL	Adenocarcinoma ENDOMETRIOIDE	Variantes especiales	Adenocarcinoma endometrioide "común"	
			con diferenciación escamosa	
	villoglandular			
	secretora			
				de célula ciliada
		Adenocarcinoma MUCINOSO		
		Adenocarcinoma SEROSO		
		Adenocarcinoma de CÉLULA CLARA		
	Adenocarcinoma MIXTO	Mezcla de un tipo I (Carcinoma endometrioide, incluyendo sus variantes, o carcinoma mucinoso) y un tipo II (carcinoma seroso o célula clara) en el cual el tipo menor representa al menos un 10% del volumen tumoral total		
		Carcinoma de CÉLULA ESCAMOSA		
		Carcinoma de CÉLULA TRANSICIONAL		
	Carcinoma de CÉLULA PEQUEÑA			
	Carcinoma INDIFERENCIADO			
	Otros			
HIPERPLASIA ENDOMETRIAL	Hiperplasia no atípica	Simple		
		Compleja (adenomatosa)		
	Hiperplasia atípica	Simple		
		Compleja		
PÓLIPO ENDOMETRIAL				
LESIONES RELACIONADAS CON TAMOXIFENO				
TUMORES MESENQUIMALES				
Tumores del estroma endometrial y relacionados			Sarcoma de estroma endometrial, bajo grado	
			Nódulo del estroma endometrial	
Tumores de músculo liso	Leiomioma, sin otras especificaciones	Variantes Histológicas	Sarcoma endometrial indiferenciado	
			Leiomiosarcoma común	
			Leiomiosarcoma variante epiteloide	
			Leiomiosarcoma variante mioide	
	Tumor de músculo liso de potencial maligno indeterminado			
			Variante mitóticamente activa	
			Variante celular	
			Variante celular hemorrágica	
			Variante epiteloide	
			Mixoide	
		Variante atípica		
		Variante lipoleiomioma		
	Variantes según patrón de crecimiento	Leiomiomatosis difusa		
		Leiomioma disecante		
		Leiomiomatosis intravenosa		
		Leiomioma metastatizante		
Tumores mesenquimales misceláneos			Tumor Mixto de músculo liso y estroma endometrial	
			Tumor de célula epiteloide perivascular	
			Tumor adenomatoide	
			Otros tumores mesenquimales malignos	
			Otros tumores mesenquimales benignos	

TUMORES MIXTOS MESENQUIMALES Y EPITELIALES		
	Carcinosarcoma (Tumor Mulleriano Mixto Maligno, Carcinoma Metaplásico)	
	Adenosarcoma	
	Carcinofibroma	
	Adenofibroma	
Adenomioma	Adenomioma "común"	
	Variantes Histológica	Variante polipoide atípica
ENFERMEDAD TROFOBLÁSTICA GESTACIONAL		
Neoplasia Trofoblástica	Coriocarcinoma	
	Tumor Placentario del sitio placentario	
	Tumor trofoblástico epiteliode	
Mola Gestacional	Mola Hidatiforme Completa	
	Mola Hidatiforme Parcial	
	Mola Hidatiforme Invasiva	
	Mola Hidatiforme Metastásica	
Lesiones trofoblásticas no molar, no neoplásicas.	Placa o Nódulo del sitio placentario	
	Sitio placentario exagerado	
TUMORES MISCELÁNEOS		
Tumor tipo Cordones Sexuales		
Tumores neuroectodérmicos		
Paraganglioma melanótico		
Tumor de tipo célula germinal		
Otros		
TUMORES HEMATOLÓGICOS Y LINFOIDES		
Linfoma Maligno (tipo específico)		
Leucemia (tipo específico)		
TUMORES SECUNDARIOS (METASTÁSICOS)		

Grado histológico

Además de identificar el subtipo histológico específico en las biopsias, el grado histológico aporta información extremadamente útil para planear el tratamiento y predecir el pronóstico del cáncer endometrial.

Los tumores de bajo grado histológico generalmente están confinados al cuerpo uterino en el momento del diagnóstico, y la supervivencia global es muy buena. Los tumores de alto grado, por el contrario, son más agresivos. Este último grupo es más propenso a la extensión más allá del cuerpo uterino, afectando al endocervix o las estructuras extrauterinas en el momento del diagnóstico, y por tanto se asocian a un peor pronóstico.

La gradación tradicional del adenocarcinoma endometrial estandarizada por la Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia (FIGO) usa un sistema de tres niveles²⁶⁴. Hasta hace poco, esta gradación estaba basada solamente en rasgos

arquitecturales, y hoy en día la arquitectura todavía sigue siendo el rasgo primario para la gradación (ver tabla 16) pero no el único.

Tabla 16.- Grado arquitectural del adenocarcinoma endometrial definido por la FIGO

Grado arquitectural	Características
1	Patrón solido menor del 6% del tumor (la mayoría del tumor forma glándulas)
2	Patrón solido en el 6 al 50% del tumor
3	Patrón solido mayor del 50% del tumor

Para esta estimación es importante evitar las áreas de cambio escamoso o "morular" y evaluar solamente el componente glandular.

El sistema de gradación arquitectural ha sido útil, pero estudios recientes sugieren que la predicción pronóstica pueda ser mejorada por la gradación nuclear. Consecuentemente, la FIGO modificó el sistema estándar de gradación arquitectural para incluir esas consideraciones^{265,266}. Al igual que la gradación arquitectural, la gradación nuclear es de algún modo subjetiva (ver tabla 17).

Tabla 17.- Grado nuclear del adenocarcinoma endometrial definido por la FIGO

Grado nuclear	Características
1	Núcleo pequeño oval o alargado, relativamente uniforme, cromatina fina y dispersa, nucleolo pequeño y pocas mitosis
2	Rasgos entre grado 1 y 3
3	Núcleo agrandado, altamente pleomórfico, cromatina gruesa, macronucleolo prominente eosinófilo y muchas mitosis a menudo atípicas

La FIGO recomienda que la atipia nuclear notable (grado 3) inapropiada para el grado arquitectural, eleve un grado el grado arquitectural de los tumores grado I o grado II. Por ejemplo, un tumor con grado nuclear 2, pero grado arquitectural I aparecería al final como un grado FIGO de I, mientras un grado arquitectural I con grado nuclear 3 debería ser dado finalmente como un grado FIGO II. Los adenocarcinomas con diferenciación escamosa son graduados de acuerdo al grado nuclear del componente glandular. Pero algunos estudios sugieren que la gradación nuclear no es un indicador pronóstico independiente de utilidad comparado con el grado arquitectural de la FIGO^{267,268}.

Las biopsias dan una evaluación general relativa del grado de diferenciación de un tumor y esto hay que tenerlo en cuenta al programar una intervención quirúrgica. Las decisiones terapéuticas generalmente se basarán en el grado del tumor de los especímenes de biopsia así como en el estudio de extensión pero a pesar del error en la gradación

existente en la práctica, esta estimación aporta al clínico una expectativa razonable del grado de malignidad que se espera en la pieza quirúrgica.

La estimación preoperatoria del grado celular es importante ya que condiciona, junto con la extensión y el tipo de tumor, la realización o no de linfadenectomía. Pero debe tenerse en cuenta la posible infragradaación del espécimen de biopsia²⁶⁹ de hasta un 20% de los casos.

Criterios para el diagnóstico del adenocarcinoma endometrial bien diferenciado

El diagnóstico de un adenocarcinoma de bajo grado puede ser difícil a veces, porque estos tumores no siempre muestran una clara invasión estromal destructiva. Además, la invasión hacia el miometrio raramente puede ser demostrada en las biopsias por las dificultades de la técnica en la obtención de la muestra adecuada. Sin embargo, la invasión es un criterio lógico para separar verdaderos adenocarcinomas de la hiperplasia atípica y de otras lesiones que imitan a un adenocarcinoma.

Para aplicaciones prácticas hay tres rasgos independientes, cualquiera de los cuales indica invasión estromal en las proliferaciones glandulares de bajo grado¹⁶⁶: un patrón glandular confluyente, una infiltración irregular de glándulas asociada con un estroma fibroblástico alterado (reacción desmoplásica) y un patrón papilar extenso.

Tipos de carcinoma endometrial

Una vez que se establece el diagnóstico del carcinoma, es importante que el tumor sea clasificado adecuadamente para identificar las formas agresivas. También es importante establecer si el carcinoma es de origen primario endometrial o si surge del cérvix uterino, ya que la biopsia o el legrado es generalmente un proceso a ciegas sin visualización directa de la neoplasia. Finalmente, especialmente si el tumor muestra un patrón inusual, debe ser considerada la posibilidad de una metástasis desde otra localización²⁶³.

ADENOCARCINOMA ENDOMETRIAL TÍPICO (ENDOMETRIOIDE)

Es el tipo de cáncer endometrial más frecuente²⁷⁰. Con este patrón las glándulas son similares a las vistas en la hiperplasia atípica.

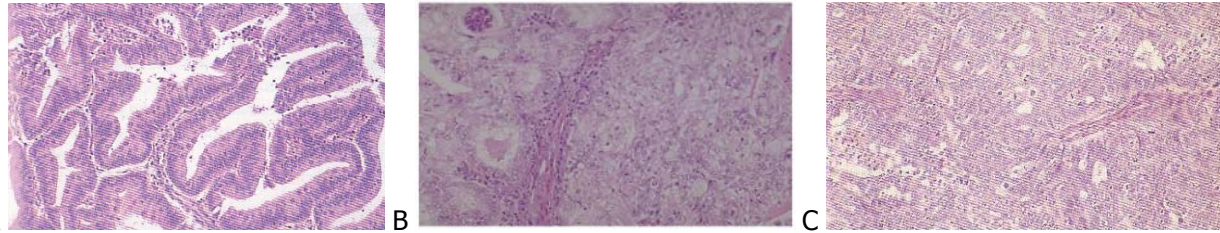


Ilustración 47.- Microscopía: adenocarcinoma endometrial grado 1 (imagen A), grado 2 (imagen B) y grado 3 (imagen C)

El adenocarcinoma endometriode grado G1 tiene una cantidad moderada de citoplasma eosinófilo o antófilo. El borde luminal de las glándulas a menudo está mal definido. Las glándulas pueden contener una pequeña cantidad de mucina o detritus necrótico. El adenocarcinoma endometriode a menudo muestra un patrón glandular con una unión cribiforme prominente, pero frecuentemente puede mostrar un patrón papilar que ha sido referido como "villoglandular". En estos tumores papilares, las células son columnares y perpendiculares al eje fibrovascular y los núcleos tienen forma de cigarro

La variante "villoglandular" es la más frecuente entre los tumores endometrioides. Tiene una estructura papilar simple y generalmente presenta un grado histológico bajo, en contraste con las formas papilares complejas y de alto grado histológico de los adenocarcinomas seroso y de células claras.

La variante "secretora" del carcinoma endometrial, muestra unas glándulas neoplásicas revestidas por células con citoplasma vacuolado. La vacuolización citoplasmática es una característica vista también en la mayoría de los carcinomas de célula clara, pero es importante separar el carcinoma secretor de bajo grado del carcinoma de célula clara que es generalmente una neoplasia de alto grado. En el carcinoma secretor, las vacuolas claras llenan el citoplasma subnuclear o supranuclear, y las células se parecen a aquellas vistas en la fase secretora temprana. El núcleo muestra una mínima atipia, aunque las glándulas cumplen el criterio de invasión. El carcinoma secretor es poco frecuente y tiene un excelente pronóstico. Suele afectar a mujeres premenopáusicas o postmenopáusicas.



Ilustración 48.- Ecografía vaginal: adenocarcinoma endometrial endometriode. Imagen superior: estadio IIIA en enferma postmenopáusica con obesidad mórbida diagnosticada en el año 2003. Imagen inferior: estadio IA en enferma postmenopáusica diagnosticada en el año 2001 (se observa pérdida de la interfase endometrial en la cara anterior)

El carcinoma "ciliado" es una neoplasia muy rara en la cual las glándulas invasivas están revestidas por células con cilios a lo largo del borde luminal. Es importante destacar que el reconocimiento de cilios no siempre indica una lesión benigna.

Las células espumosas a menudo están presentes en el estroma del carcinoma endometriode o sus variantes, especialmente cuando son de bajo grado. La presencia de células espumosas por si mismo no influye en el diagnóstico o en la clasificación del carcinoma endometrial, ya que las células espumosas pueden observarse en una variedad de condiciones benignas en las que haya ruptura estromal y glandular anormal.

ADENOCARCINOMA CON DIFERENCIACIÓN ESCAMOSA

La diferenciación escamosa ocurre comúnmente en tumores con un patrón glandular típico endometriode²⁷⁰ (raramente con el carcinoma seroso o el de célula clara).

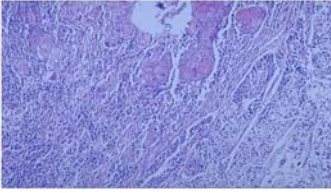


Ilustración 49.- Microscopía: adenocarcinoma con diferenciación escamosa
Para poder calificar el adenocarcinoma como de diferenciación escamosa, al menos el 10% del tumor debería mostrar características escamosas
Típicamente el epitelio escamoso está íntimamente mezclado con glándulas

El epitelio escamoso puede tener rasgos nucleares de bajo grado imitando el cambio escamoso visto en las lesiones benignas en la hiperplasia atípica. Los carcinomas con este patrón han sido denominados "adenoacantoma" en el pasado. Sin embargo, el componente escamoso puede mostrar rasgos citológicos de malignidad. Este último grupo, con epitelio escamoso mitológicamente maligno, ha sido denominado "carcinoma adenoescamoso". El adenoacantoma tiene un pronóstico excelente y el carcinoma adenoescamoso un pronóstico malo²⁷¹.

En las neoplasias de bajo grado (adenoacantoma), los cambios escamosos a menudo incluyen las llamadas mórulas, masas redondeadas de células escamosas blandas que llenan en gran medida la luz de las glándulas malignas. Estas células escamosas están incompletamente diferenciadas y tienen citoplasmas eosinófilos y bordes celulares indistinguibles. Los núcleos son uniformes, blandos, carecen de nucleolo prominente y no están en empalizada. Las figuras de mitosis son muy frecuentes. Las células escamosas pueden mostrar puentes intercelulares, pero este hallazgo es infrecuente. A menudo esos nidos escamosos no están queratinizados, pero no se puede excluir.

Cuando el componente escamoso parece maligno, suele estar asociado con una neoplasia de alto grado (2 ó 3). Los tumores con componente escamoso citológicamente maligno a menudo están compuestos por nidos de células fusiformes que obliteran las luces glandulares. La queratinización y la formación de perlas escamosas son frecuentes. La formación de abundante queratina puede incluso imitar la reacción de cuerpo extraño.

Cuando estos tumores son estratificados por el grado y la profundidad de la invasión miometrial, la presencia de epitelio escamoso no altera el pronóstico cuando lo comparamos con el carcinoma endometriode que carece de epitelio escamoso. Del mismo modo, es el grado del componente glandular el que posee la significación pronóstica. Por esas razones, se prefiere el término de "adenocarcinoma con diferenciación escamosa".

El adenocarcinoma con componente escamoso del endometrio y del endocérvix tienen rasgos histológicos diferentes. En el endometrial el elemento escamoso a menudo está

íntimamente asociado con las glándulas, pareciendo que surge y se diferencia de las glándulas predominando el elemento glandular. Por el contrario, en el adenocarcinoma endocervical adenoescamoso, el elemento escamoso generalmente predomina y la diferenciación glandular es más sutil. Además, las neoplasias cervicales no muestran los nidos prominentes de crecimiento morular ("patrón adenoacantoma") con diferenciación escamosa confinada a la luz de las glándulas, que son muy frecuentes en los adenocarcinomas endometriales.

La mayoría de los carcinomas endocervicales muestran abundante reactividad CEA intracelular difusa²⁷² mientras solamente cerca de la mitad de los carcinomas endometriales contiene CEA, y su reactividad es generalmente focal y en la superficie luminal. La reactividad opuesta se encuentra con la vicentina. Los tumores endometriales expresan de modo selectivo este filamento intermedio en mayor medida que el carcinoma endocervical. Sin embargo, las tinciones histoquímicas para mucina tienen poco valor para la determinación de la localización primaria, ya que el adenocarcinoma endometrial a menudo muestra al menos mucina citoplasmática focal y algunos adenocarcinomas endocervicales muestran poca mucina citoplasmática. Si los rasgos morfológicos no establecen claramente la localización primaria, la información clínica a menudo resuelve el problema.

Actualmente sabemos que una parte importante de los adenocarcinomas endocervicales tienen como origen la infección por virus papiloma humano²⁷³. Probablemente pruebas mediante hibridación in situ o reacción en cadena de la polimerasa para la determinación de infección vírica puedan ser de ayuda para determinar el origen primario.

ADENOCARCINOMA MUCINOSO

El carcinoma mucinoso del endometrio tiene una arquitectura glandular semejante a la del carcinoma endometriode pero está compuesto por células que contienen abundante mucina intracitoplasmática²⁷⁴.

Ocurre en el 0.6% al 5% de los carcinomas endometriales y raramente se presenta como una población celular pura²⁷⁵ (ver ilustración-54).

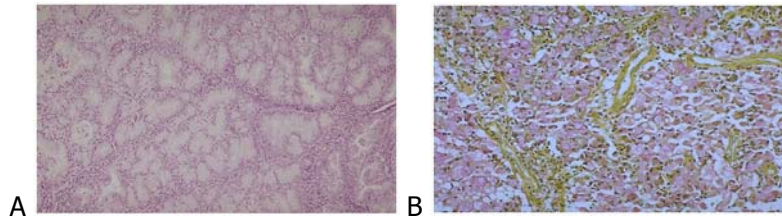


Ilustración-54. Microscopía: adenocarcinoma mucinoso microglandular (imagen A) y adenocarcinoma mucinoso en anillo de sello con mucina positivo (imagen B)

Los carcinomas mucinosos tienden a ser bien o moderadamente diferenciados, y frecuentemente tienen una arquitectura papilar o vellosa. Fragmentos de estos carcinomas a menudo aparecen extremadamente bien diferenciados, a causa de que los citoplasmas mucinosos se disponen con un alineamiento basal de los núcleos con mínima estratificación nuclear, pero generalmente diferentes cortes muestran transición a áreas con un patrón endometriode más atípico. Las células espumosas también están a menudo asociadas con estos tumores. La presencia de mucina citoplasmática debe ser extensa, afectando a más del 50% de las glándulas para que un tumor sea clasificado como carcinoma mucinoso, ya que en la mayoría de los carcinomas endometriales está presente la producción de algo de mucina. Puede ser útil para demostrar la mucina el uso de tinciones especiales para la mucina epitelial, tales como la mucicarmín o PAS con digestión diastasa. Hasta el 9% de todos los carcinomas endometriales estadio I son de tipo mucinoso de acuerdo con esos criterios.

En los carcinomas mucinosos las células contienen mucina citoplasmática, mientras que en el carcinoma secretor endometriode las vacuolas citoplasmáticas contienen glucógeno.

Ya que la población celular del carcinoma mucinoso semeja al epitelio endocervical, con núcleos basales y abundante citoplasma supranuclear que contiene mucina, a menudo el diagnóstico diferencial incluye el adenocarcinoma endocervical.

Si el tumor en la biopsia endometrial tiene el patrón endometriode típico y la información ginecológica (edad avanzada, engrosamiento endometrial por ecografía, exploración cervical normal) es consistente con un cáncer endometrial, quedan pocas dudas con respecto a la localización primaria. Por el contrario, si el tumor tiene un patrón que también se puede encontrar en el cérvix, tal como diferenciación mucinosa, de célula clara o extensamente escamoso, entonces la determinación de la localización primaria se hace más difícil.

CARCINOMA SEROSO

El carcinoma seroso, descrito por Hendrickson²⁷⁶ en el año 1982, es reconocido por su marcada atipia nuclear y su semejanza con el carcinoma seroso ovárico. Al igual que el homónimo ovárico, estos tumores a menudo tienen un patrón de crecimiento altamente papilar.

Forma parte del 5 al 10% de todos los tumores endometriales, pero son la causa del 40% de las muertes por cáncer endometrial²⁷⁷.

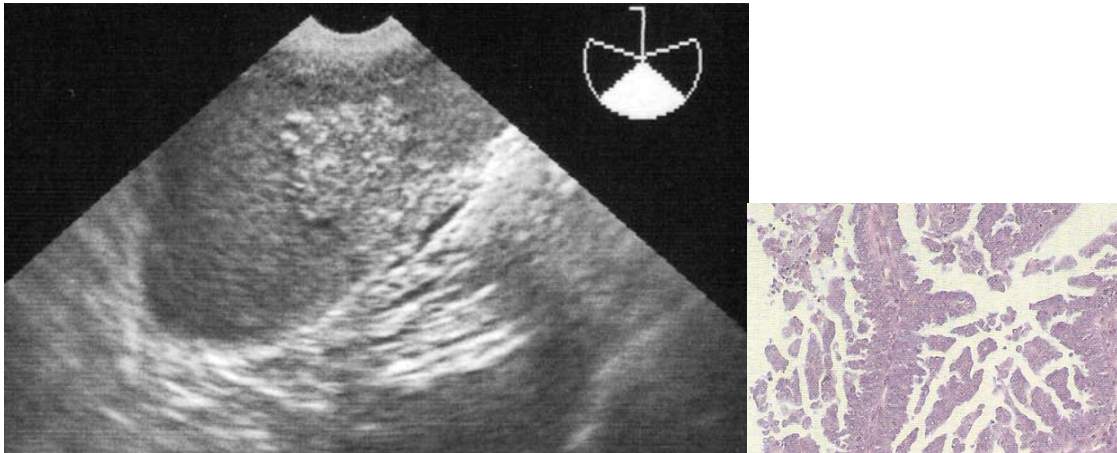


Ilustración 51.- Imagen de la izquierda: ecografía vaginal donde se aprecia una masa heterogénea en cavidad uterina que infiltra hasta la serosa uterina. Imagen de la derecha: microscopía de adenocarcinoma seroso endometrial. Enferma postmenopáusica endometrial en estadio IIIC diagnosticada en el año 2003

Es la combinación del patrón papilar o glandular abierto y la atipia nuclear marcada la que identifica al carcinoma seroso (ver tabla 18).

Tabla 18.- Rasgos histológicos del carcinoma seroso ²⁷⁸
Papilas complejas, gruesas o finas
Glándulas irregulares con huecos
Brotos papilares
Relación núcleo-citoplasmática alta
Marcado pleomorfismo nuclear
Mitosis numerosas y atípicas
Macronucleolos
Componente de célula clara*
Cuerpos de psammoma*
*Rasgos específicos encontrados en aproximadamente el 30% de los carcinomas serosos

Ya que estos tumores están casi siempre compuestos por núcleos de alto grado, la gradación nuclear recomendada por la FIGO es probablemente irrelevante. El diagnóstico de un carcinoma seroso por si mismo establece la presencia de un carcinoma altamente maligno.

Esos tumores a menudo invaden profundamente el miometrio con permeación de los espacios vasculares y linfáticos²⁷⁶. Sin embargo, en ocasiones, esta neoplasia puede ser superficial y mínimamente invasiva, e incluso estar confinada solo en un pólipo endometrial. Pero con una invasión miometrial mínima o sin ella, el carcinoma seroso puede diseminarse ampliamente. Suele afectar a mujeres con una edad media de 70 años.

Las pacientes con carcinoma seroso a menudo tienen una extensión peritoneal en el momento de la laparotomía o bien recidivan de esta manera, algo muy similar al cáncer ovárico. Ocasionalmente también pueden ser multifocales, con un carcinoma seroso ovárico asociado en el momento del diagnóstico. Debido a su crecimiento agresivo incluso cuando es superficial o confinado a un pólipo, el tumor que muestra ambos patrones de crecimiento endometriode y seroso, con al menos un 25% del tumor conteniendo un componente seroso debería ser clasificado como carcinoma seroso y tratado agresivamente.

Dada su similitud al tumor homónimo ovárico se ha estudiado el valor de la determinación sérica del marcador CA-125, pero no siempre esta presente²⁷⁹.

CARCINOMA DE CÉLULA CLARA

En el carcinoma de célula clara, la mayoría de las células tienen un citoplasma vacuolado, claro, debido a la presencia de glucógeno²⁸⁰.

La mayoría de los ejemplos del carcinoma de célula clara parecen estar fuertemente relacionados con el carcinoma seroso pudiendo estar mezclados los patrones. La similitud con el carcinoma seroso está reflejada en el alto grado nuclear de la mayoría de los tumores de célula clara. Especialmente en los patrones papilar y sólido, los núcleos son generalmente pleomórficos con atipia marcada. Generalmente están presentes macronucleolos y figuras de mitosis atípicas (ver ilustración 52.-)

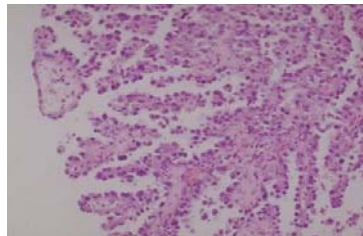


Ilustración-56. Microscopía: adenocarcinoma de célula clara El carcinoma de célula clara puede tener una variedad de patrones de crecimiento, incluyendo tubular, quístico, papilar y sólido. En algunos casos el citoplasma claro es inconspicuo y el núcleo protuye hacia la luz de las glándulas malignas, formando las llamadas células en hociquillo o tachuela (hobnail). El carcinoma de célula clara también ocurre en el ovario, cérvix y vagina. En el ovario o en el cérvix los tumores de célula clara tienen patrones similares a aquellos encontrados en el endometrio, pero en la vagina y en el cérvix de la mujer expuesta a dietilestilvestrol (DES) que desarrolla estos tumores, predomina el patrón tubuloquístico.

La fuerte relación del carcinoma de célula clara y el de tipo seroso indica que estos dos tipos celulares pueden ser expresiones morfológicas diferentes de un carcinoma con el mismo comportamiento biológico. Ocasionalmente estos tumores, al igual que el carcinoma seroso, contienen cuerpos de psammoma.

Esta forma de adenocarcinoma de célula clara es otra variante agresiva del carcinoma endometrial. Al igual que el carcinoma seroso, tiende a ocurrir en mujeres mayores y tiene una alta tasa de recidiva. Ocurre en el 4% de los cánceres endometriales y provocan el 8% de las muertes por cáncer endometrial²⁸¹. Se observa una tasa de recurrencia del 50% a los 3 años. Sin embargo, algunos ejemplos de carcinoma de célula clara no muestran un alto grado nuclear y parecen representar una variante del carcinoma endometrioide con cambio de célula clara.

CARCINOMA ESCAMOSO, INDIFERENCIADO Y OTROS

El carcinoma escamoso primario del endometrio es posible, pero poco frecuente²⁸². Ocurren en el 0.1% al 0.5% de los cánceres de endometrio. Para el diagnóstico de esta entidad se necesita excluir: un carcinoma de origen primario cervical, una afectación cervical del tumor endometrial y no debe haber componente de adenocarcinoma en el endometrio²⁸³.

Los carcinomas indiferenciados no muestran evidencias de diferenciación glandular o escamosa. Algunos carcinomas indiferenciados tienen rasgos que imitan al carcinoma de célula pequeña del pulmón, mientras otros están compuestos de células grandes con un espectro en sus formas desde poligonales a fusiformes.

El carcinoma indiferenciado a menudo tiene un patrón de crecimiento difuso con extensa necrosis. Con el patrón de célula pequeña, las células neoplásicas tienen escaso citoplasma y núcleos hipercromáticos con nucleolos poco llamativos. Estas neoplasias pueden mostrar diferenciación neuroendocrina. Algunos tumores con un componente de célula pequeña muestran una mezcla con adenocarcinoma típico. La variante de célula grande está compuesta de nidos de células epiteliales grandes que tienen una cantidad moderada de citoplasma y núcleo vesicular grande con nucleolo prominente.

CARCINOMA METASTÁSICO Y SINCRÓNICO

Los carcinomas extrauterinos que metastatizan o se extienden hacia el endometrio surgen en el ovario, la mama, o el tracto gastrointestinal especialmente el colon. Las metástasis de otros sitios primarios son raras, pero en ocasiones un tumor desde el estómago, páncreas, u otras áreas viscerales metastatizan al endometrio²⁸⁴. Es inusual que los tumores de estos sitios se presenten como sangrados vaginales anormales y que sean diagnosticados de forma primaria por una biopsia endometrial.

La separación de los carcinomas ováricos metastásicos de los tumores primarios endometriales puede ser especialmente difícil, ya que virtualmente todos los patrones del carcinoma endometrial primario pueden ocurrir en el carcinoma epitelial ovárico²⁸⁵, y aproximadamente el 8% de los adenocarcinomas de endometrio están acompañados por carcinoma ovárico simultáneo.



Ilustración 53.- Ecografía vaginal: cistoadenoma seroso en paciente postmenopáusica con adenocarcinoma con diferenciación escamosa tipo adenoacantoma estadio IC G1

El cáncer endometrial se asocia sincrónica o metacrónicamente con los cánceres de mama, ovario y colon²⁸⁵. En dos publicaciones de Cohen^{286,287} se indica que en una población de pacientes con cáncer de mama se observó tasas de tumores ováricos de 5,4%, lo que supone una incidencia de 4 a 5 veces superiores a la población similar sin ese antecedente

En particular, los carcinomas serosos y endometrioides son comunes en el ovario, y estos tumores son idénticos histológicamente a su contrapartida endometrial. En el caso del seroso las metástasis endometriales desde el ovario son extremadamente infrecuentes comparados con los carcinomas serosos endometriales primarios. Además, los casos con afectación del endometrio y del ovario a menudo parecen representar tumores primarios sincrónicos más que metástasis. Cuando ambos presentan una estructura histológica similar, resulta difícil decidir si son tumores independientes o metastásicos. A favor de la idea de metástasis a ovario de un carcinoma endometrial están el pequeño tamaño de la lesión ovárica, la afectación bilateral, el patrón de crecimiento multinodular, la presencia de implantes superficiales asociados y la prominente embolización vascular y linfática del estroma ovárico²⁸⁸.

En el caso de los tumores endometrioides, existe un número mayor de neoplasias uterinas y ováricas independientes que el de tumores endometriales metastásicos en el ovario.

Los carcinomas metastásicos de otros sitios, aunque raros, pueden ser problemáticos. Ocasionalmente, el carcinoma de colon puede afectar al endometrio, y simular fuertemente un tumor primario uterino, teniendo un patrón "endometriode". En tales casos la historia de un tumor conocido primario extrauterino o una masa en el intestino pueden ser esenciales para establecer el diagnóstico correcto. En general, los primarios de colon son difusamente positivos para CEA mientras que los carcinomas endometriales no lo son.

Los carcinomas de mama metastásicos, aunque raros, pueden ser especialmente difíciles de diagnosticar. Según Kumar²⁸⁹ el tumor extragenital que más frecuentemente metastatiza en el cuerpo uterino es la mama, seguido del colon y el estómago. Las metástasis uterinas del cáncer de mama típicamente infiltran en nidos sólidos o en grupos pequeños con un patrón lineal en fila india, a menudo separando glándulas e invadiendo difusamente el estroma. Las células neoplásicas pueden recordar células estromales o células inflamatorias, que carecen de la disposición organoide vista en la mayoría de los carcinomas. En tales casos, las tinciones inmunohistoquímicas para queratina y las tinciones histoquímicas para mucina son útiles para demostrar el origen epitelial de las células.

Sarcomas uterinos

Los sarcomas uterinos son tumores mesodérmicos poco frecuentes²⁹⁰ ocupando el 3% del total de los cánceres uterinos²⁹¹.

Están formados por un grupo heterogéneo de tumores que han sido poco estudiados y probablemente la radiación pélvica pueda ser un factor causante²³², así como las alteraciones cromosómicas²⁹², factores hormonales²⁹³ y mutaciones en la proteína p53²⁹⁴. En general son tumores de crecimiento rápido con mal pronóstico.

La Organización Mundial de la Salud clasifica los sarcomas uterinos dependiendo de la localización sarcomatosa¹⁸² (ver tabla 15).

Los sarcomas uterinos pueden derivar del estroma endometrial, musculo uterino, linfáticos y vasos sanguíneos. Pueden presentarse como tumores puros donde solo se detecta tejido mesodérmico maligno (sarcoma del estroma endometrial y leiomiomasarcoma) y mixto con elementos malignos epiteliales (carcinosarcoma y adenosarcoma)²⁹⁵.

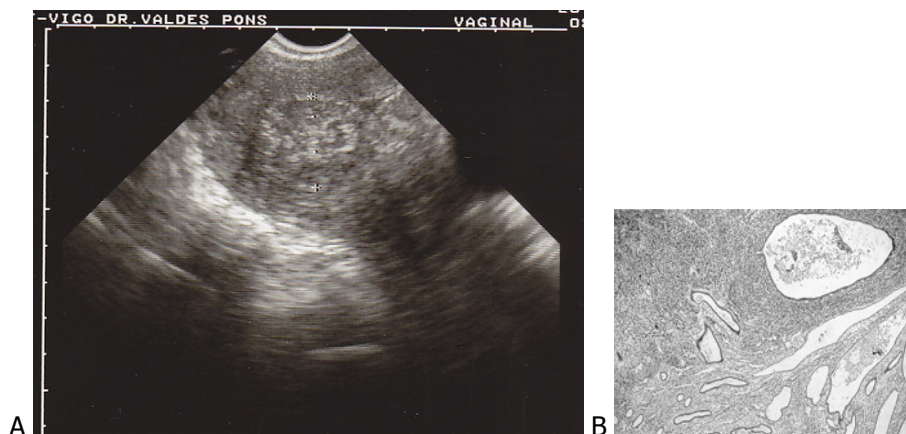


Ilustración 54.- Imágenes de adenosarcoma uterino: ecografía vaginal sin parámetros ecográficos específicos que lo definan un sarcoma pero con endometrio patológico (imagen A), microscopía de un pólipo en donde la mitad superior se observa un estroma sarcomatoso que infiltra la glándula que es de características benignas.

El tratamiento inicial de todos los sarcomas uterinos es la cirugía²⁹⁶.

TUMORES MIXTOS MESODÉRMICOS

Los tumores mixtos mesodérmicos del cuerpo uterino presentan una proliferación epitelial y mesenquimal conjunta¹⁸². Este tumor suele presentarse en mujeres de edad avanzada como un sangrado genital postmenopáusico con masa pélvica de crecimiento rápido^{297,298}.

Según su capacidad agresiva se distingue tres variedades histológicas (ver tabla 19):

Tabla 19.- Variedades histológicas de los tumores mixtos mesodérmicos del cuerpo uterino

Adenosarcoma, donde el elemento epitelial es benigno y el estromal maligno.
Carcinosarcoma (o tumor mixto mülleriano o metaplástico), donde el elemento epitelial y estromal son malignos
Carcinofibroma, donde el elemento epitelial es maligno y el estromal benigno

La distinción entre un tumor mixto mesodérmico maligno y un carcinoma de alto grado a veces puede ser difícil. El elemento epitelial de estos sarcomas generalmente tiene rasgos de adenocarcinoma endometrial de alto grado, a menudo carcinoma seroso o de célula clara, aunque se pueden encontrar patrones endometrioides, incluyendo carcinoma con diferenciación escamosa. Sin embargo, es importante la identificación de un componente estromal sarcomatoso ya que son incluso más agresivos que los carcinomas de alto grado.

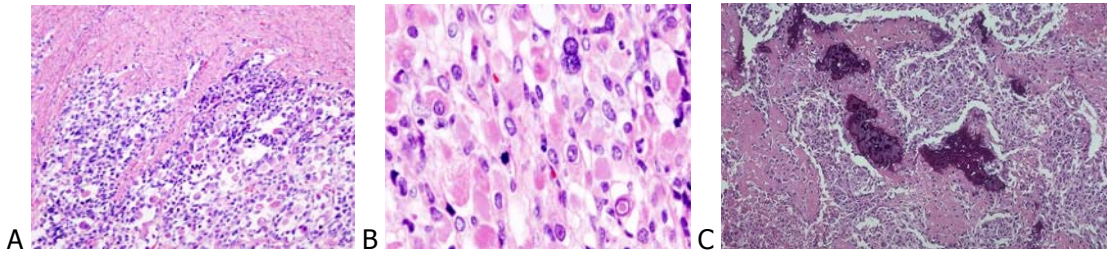


Ilustración 55.- Microscopía: carcinosarcoma endometrial (imágenes A, B y C)

El carcinosarcoma es el tumor mixto mesodérmico más frecuente²⁹⁹ y se ha asociado a la radiación pélvica y la estimulación estrogénica prolongada. A menudo el componente sarcomatoso es claramente identificado, especialmente cuando coexisten elementos heterólogos, tales como hueso (imagen C), cartílago o rhabdomioblastos. Sin embargo, en la mayoría de los casos el estroma maligno está compuesto solamente de células fusiformes, identificadas como malignas por su celularidad, atipia nuclear, y alta actividad mitótica, que puede estar íntimamente asociado al componente carcinomatoso. Son tumores de mal pronóstico principalmente por que suelen asociarse a afectación anexial uterina, afectación linfática y alto grado histológico³⁰⁰. Los carcinosarcomas se caracterizan por su crecimiento polipoide en relación con el endometrio y han sido asociados al uso de Tamoxifeno³⁰¹

El uso de tinciones inmunohistoquímicas puede ayudar a distinguir el componente carcinomatoso del sarcomatoso, ya que los elementos sarcomatosos son generalmente negativos o sólo focalmente positivos para queratina.

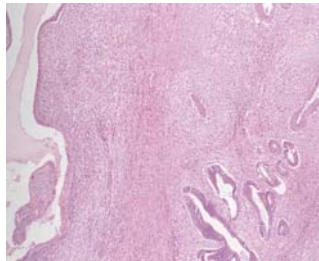


Ilustración 56.- Microscopía: adenosarcoma

El componente epitelial se dispone formando islotos, glandulas dilatadas o en forma de herradura. La parte epitelial recuerda la fase proliferativa y aunque celularmente puede haber alguna atipia, este epitelio no cumple los criterios de malignidad. El estroma esta constituido por celulas fusiformes u ovoides con atipia variable y puede observarse necrosis, fibrosis e hialinización. Su desarrollo se asocia al uso de Tamoxifeno²⁴⁸ y radiación pélvica previa³⁰²

Diferentes estudios confirman que el origen de los carcinosarcomas y leiomiomas es distinto, los carcinosarcomas se consideran tumores bifasicos que surgen de una misma célula madre que manifiesta su alteración parenquimatosa y estromal a lo largo de su desarrollo^{303,304,305}.

TUMORES MESENQUIMALES

Los tumores mesenquimales del cuerpo uterino derivan de estroma endometrial, musculo liso, vasos sanguíneos y sus combinaciones. Dentro de este grupo las lesiones más frecuentes son el leiomioma y el sarcoma del estroma endometrial³⁰⁶.

Los tumores del estroma endometrial incluyen 3 formas distintas (tabla 20)²⁹⁰:

Tabla 20.- Clasificación de los tumores del estroma endometrial

Nódulo estromal, sin potencial maligno, leve a moderada atipia celular y menos de 10 mitosis por 10 campos de gran aumento
Sarcoma del estroma endometrial de bajo grado, con bajo o intermedio potencial maligno, leve a moderada atipia celular y menos de 10 mitosis por 10 campos de gran aumento
Sarcoma del estroma endometrial de alto grado, con gran potencial maligno, moderada o marcada atipia celular y 10 o más mitosis por 10 campos de gran aumento

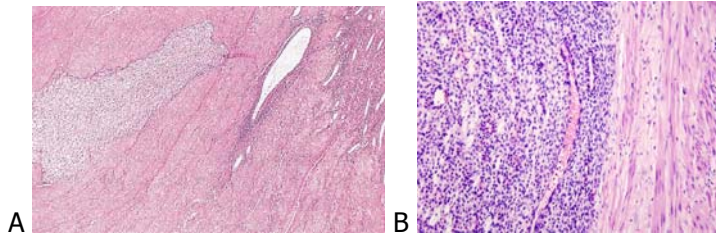


Ilustración 57.- Microscopía: sarcoma del estroma endometrial de bajo grado (A) y alto grado (B)
La proliferación de células estromales es generalmente bien diferenciada, pero infiltrativa, lo que la diferencia del nódulo estromal. Suele presentar invasión linfovascular. La supervivencia a los 5 años es del 67% al 100% de los casos³⁰⁷ pero las recurrencias son frecuentes incluso tras 20 años, y en el 10% de estos tumores en estadio I se detectan metástasis pulmonares

Los sarcomas de bajo grado tienen un pronóstico bueno aunque con riesgo de metástasis pulmonar³⁰⁸. La supervivencia de los sarcomas de alto grado es escasa no superando el 55% a los 5 años³⁰⁹.

El leiomioma representa el 1% de los tumores malignos uterinos³⁰⁶. Es muy agresivo y la supervivencia a los 5 años es del 15% al 25% de las pacientes³¹⁰. Sus factores de riesgo son desconocidos.

Factores pronósticos histológicos e inmunohistológicos del cáncer endometrial

El tipo histológico del cáncer endometrial se asocia a la agresividad del tumor y este factor está íntimamente ligado a un grado histológico más alto. El grado histológico y nuclear elevado nos indica un clon celular indiferenciado, que no responde a los controles normales a los que está expuesto un tejido, extendiéndose y produciendo metástasis precozmente. La diseminación tumoral también está influida por el área anatómica del tumor, facilitando su extensión y disminuyendo así la supervivencia del individuo. Por tanto, estadios quirúrgicos elevados y afectación cervical (que dificulta el tratamiento quirúrgico) suponen datos de mal pronóstico.

Las mutaciones de los genes pueden provocar cáncer. Estas mutaciones pueden afectar a protooncogenes (por ejemplo: c-erbB y HER2/neu asociadas al cáncer endometrial y c-myc asociadas al cáncer cervical uterino), genes supresores del tumor (por ejemplo: p53, Rb, p16, NFI, WTI, BRCA1 y 2) y genes reparadores del DNA (por ejemplo: errores del DNA mismatch asociados al Síndrome de Lynch).

A nivel endometrial la mutación del gen supresor p53 se asocia a mala evolución y quimiorresistencia a la quimioterapia basada en platino²¹⁹, y la mutación de los protooncogenes c-erb B y HER-2/neu se asocian al desarrollo de cáncer endometrial³¹¹.

Tabla 21.- Factores de mal pronóstico anatomopatológicos del cáncer endometrial

Tipo histológico (adenoescamoso, seroso y células claras) ^{153,312}
Grado tumoral (elevado) ²⁶⁴
Nivel de infiltración miometrial (mayor del 50%) ³¹³
Extensión cervical ³¹⁴
Receptores estrogénicos y de progesterona negativos ³¹⁵
Invasión vásculo-linfática ³¹⁶ .
Sobreexpresión de p53 ²¹⁹ .
Sobreexpresión de HER2/neu y de EGFR ³¹¹ .
Fracción de crecimiento (determinada con Ki67) ³¹⁷

El modelo de Bokhman²¹⁸ sirve para valorar la etiología y desarrollo clínico en términos de tumorigénesis. Los cánceres endometrioides y no endometrioides se asocian a mutaciones de grupos de genes independientes³¹⁸. El PTEN es un gen supresor de tumores que controla el crecimiento y división celular. Su mutación se ha detectado en el 83% de los casos de carcinomas endometrioides^{319,320}. El fallo o alteración de la expresión de este gen altera la adhesión focal celular, favoreciendo la diseminación, facilitando el crecimiento aberrante celular y el bloqueo de la apoptosis. Parece que esta mutación es muy precoz en la evolución oncogénica celular, detectándose en las hiperplasia endometriales con y sin atipia^{321,322}.

También se ha detectado en el 20-40% de los cánceres endometrioides la inestabilidad de microsatélites³²³. Los microsatélites (segmentos cortos repetitivos de bases de DNA) comprometen el sistema de reparación mismatch. Esta situación se asocia frecuentemente a las mutaciones del gen PTEN y las mutaciones del gen MSH6, que se detectan en los cánceres endometriales esporádicos y también heredables. La inestabilidad de microsatélites es un evento precoz en la oncogénesis³²⁴.

La mutación de los genes K-ras se detecta en el 15-30% de los cánceres tipo I de Bokhman²¹⁹ y se asocia a la inestabilidad de microsatélites y mutaciones del gen PTEN. Las

mutaciones de β -catenina se detectan en el 20-40% de los casos tipo I³²⁵, generalmente presentándose de forma aislada. La β -catenina se relaciona con la diferenciación celular y el desarrollo normal de la arquitectura de los tejidos³²⁶.

La alteración más frecuente en los cánceres de endometrio tipo 2 de Bokhman son las mutaciones de la proteína p53²¹⁹. El ADN dañado acumula proteína p53 normal que sirve de señal para inducir la apoptosis y, cuando la proteína está mutada, se bloquea la señal lo que favorece la aberración celular. Esta mutación está presente en casi el 90% de los carcinomas serosos endometriales.

La inactivación del gen supresor tumoral p16 se observa en el 45% de los carcinomas serosos y en algunos de célula clara³¹⁹. El gen supresor tumoral p16 regula el ciclo celular y su inactivación genera un crecimiento celular incontrolado.

El producto del gen HER2 es una proteína transmembrana que realiza las funciones de receptor del factor de crecimiento en los epitelios (EGFR). En una célula normal existen dos copias de este gen y unas 50000 copias de la proteína en la superficie celular. En algunos cánceres uterinos (principalmente serosos) el gen HER2 está amplificado ocasionando una sobreexpresión de la proteína que puede alcanzar más de un millón de copias, y esto se correlaciona con un peor pronóstico de estos cánceres³¹¹.

La infraexpresión E-caderina ocurre en el 62% de los carcinomas serosos y en el 87% de los carcinomas de célula clara. Esta anomalía se asocia a una disminución de unión intercelular permitiendo la diseminación celular³¹⁹. Se observa principalmente en tumores pobremente diferenciados con mal pronóstico.

Se ha demostrado que los tumores serosos endometriales sobreexpresan receptores epiteliales para la enteroxina del *Clostridium Perfringens* (llamadas claudinas), pudiendo en ser utilizadas como marcador de estos tumores³²⁷.

Según Zagouri y colaboradores³¹⁷ podemos relacionar diferentes factores pronósticos y genéticos del cáncer endometrial con los diferentes tipos diferenciales de Bokhman (ver tabla 22)²¹⁸.

Tabla 22.- Factores pronósticos y su relación con los tipos de Bokhman. Modificado de Zagouri.

Características	Tumores tipo I	Tumores tipo II
Incidencia	≈ 80%	≈ 20%
Edad al diagnóstico	Fértil y perimenopausia	Postmenopausia
Histología	Endometrioide	Seroso y células claras
Grado histológico	Bajo	Alto
Fase premaligna	Hiperplasia atípica	Displasia (tumor seroso)
Factores predisponentes	Obesidad, hiperestrogenismo, ¿Tamoxifeno?	¿Tamoxifeno?
Receptores hormonales positivos ³²⁸	>90%	0-31%
Sobreexpresión HER-2/neu ³²⁹	10-30%	45% en seroso (no hay datos en células claras)
Expresión de EGFR ³¹¹	46%	34%
Mutaciones p53 ^{328,330}	5-10%	80-90% en seroso, 14% en células claras
Diploidía	67%	45%
Delección o mutación PTEN ^{329,330}	50-80%	10% (rara en seroso, 18% en células claras)
Inactivación p16 ³¹⁹	10%	40%
Activación mutacional K-ras ²¹⁹	13-26%	0-10%
Infraexpresión E-caderina ³¹⁹	10-20%	62-87%
Mutaciones β-catenina ³²⁶	25-38%	<5%

Estadía preoperatorio del cáncer de endometrio

El estadía preoperatorio junto con el tipo histológico y el grado arquitectural facilitan programar el tipo de tratamiento indicado en cada caso, mejorando la supervivencia.

El estadía básico incluye la realización del estudio intrauterino mediante un legrado fraccionado o histeroscopia junto con la Tomografía Axial Computerizada (TAC) abdominopélvica o Resonancia Magnética (más adecuada actualmente)¹¹⁸. Según Morrow y cols.³³¹ (1991) existen unas determinadas situaciones en las que es obligatorio la programación de un tratamiento quirúrgico completo agresivo con linfadenectomía: carcinomas endometriales con grado celular 3 (indiferenciados o poco diferenciados) sea cual sea la extensión del tumor así como los grados celulares 2 (moderadamente diferenciados) con tumores de más de 20 milímetros, carcinomas endometriales con una extensión igual o mayor del 50% del miometrio, y aquellos tumores adenoescamosos, serosos y de células claras.

Los marcadores tumorales, tan importantes en otros cánceres ginecológicos, en el de endometrio tienen un valor reducido^{332,333}. En pacientes con enfermedad extrauterina pueden utilizarse en la monitorización de la respuesta clínica al tratamiento^{334,335}.

Estadíaaje del cáncer del cuerpo uterino

En 1958 la International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) adopta la primera clasificación de los tumores ginecológicos buscando un común lenguaje oncológico³³⁶. En 1966 la International Union Against Cancer (UICC) publica una nueva clasificación y posteriormente en 1976 el comité American Joint Committee on Cancer (AJCC).

En la actualidad, se utilizan dos sistemas muy parecidos de estadíaaje del cáncer endometrial: el de la FIGO y el TNM del AJCC. La más utilizada por los ginecólogos es el de la FIGO.

El estadíaaje del cáncer de endometrio se basa en el estudio del tejido obtenido durante la cirugía y engloba una variedad de factores de riesgo histológicos, incluyendo grado, profundidad de la invasión miometrial, afectación del cérvix y citología peritoneal.

El estadíaaje quirúrgico definido por la FIGO en el año 1988 del cáncer de endometrio^{337,338} se refleja en la tabla 23.

Tabla 23.- Clasificación de la FIGO del año 1988 del cáncer de endometrio

Estadio (a cada uno hay que añadir el grado celular)	Afectación anatómica
I: Limitado al cuerpo uterino	IA: Solo afecta al endometrio
	IB: Afecta al 50% del miometrio o menos
	IC: Afecta a más del 50% del miometrio, sin infiltrar serosa
II: Invade el cuello uterino, pero no se extiende mas allá del útero	IIA: Afecta solo a glándulas endocervicales
	IIB: Afecta al estroma cervical
III: Extensión fuera del útero, pero sin afectar a la vejiga o intestino	IIIA: Afecta a la serosa uterina o anexo uterino o se detecta citología peritoneal positiva
	IIIB: Afecta a la vagina
	IIIC: Se detectan adenopatías pélvico-paraórticas
IV: Afectación de la mucosa de la vejiga o intestino o metástasis a distancia	IVA: Afecta a la mucosa de la vejiga o intestino
	IVB: Afecta a otras áreas ganglionares o metástasis a distancia

El estadíaaje postquirúrgico precisa de una adecuada intervención quirúrgica, con linfadenectomía pélvica en todas sus áreas y exploración de linfáticos paraórticos (ver ilustración 58).

Iliopelvicos
 Hipogastricos (obturador, iliacos internos)
 Iliacos comunes
 Iliacos externos
 Parametriales
 Sacros
 Paraaórticos

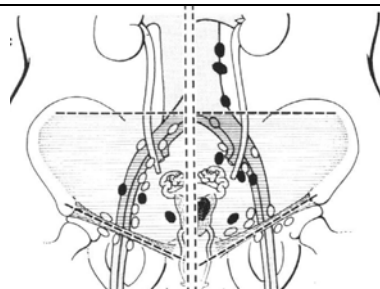


Ilustración 58.- Ganglios regionales de interés en el cáncer de endometrio

En el año 2009 y tras la valoración de expertos de la FIGO, se modificó la clasificación del cáncer de endometrio y se introdujo una diferenciada para los sarcomas uterinos que nunca antes se había realizado^{314,339,340}. Esta modificación endometrial viene dada por la supervivencia similar entre los estadios IAG1, IBG1, IAG2 y IBG2 de la clasificación de 1988, la menor agresividad del cáncer cuando solo es el epitelio cervical el afectado en la extensión del tumor, el diferente pronóstico según exista o no afectación linfática paraórtica y la no variación del estadio según tenga o no líquido peritoneal positivo para células tumorales³⁴¹ (ver tabla 24)

Tabla 24.- Clasificación de la FIGO del año 2009 del cáncer de endometrio

Estadio (a cada uno hay que añadir el grado celular)	Afectación anatómica
I: Limitado al cuerpo uterino. Puede afectar a las glándulas endocervicales	IA: Afectación endometrial o miometrial sin sobrepasar su mitad interna
	IB: Afectación endometrial y miometrial igual o mayor de la mitad interna del miometrio, pero sin sobrepasar en cuerpo uterino
II: Invade el estroma del cuello uterino, pero no se extiende más allá del útero	
III: Extensión fuera del útero, pero sin afectar a la vejiga o intestino	IIIA Afectación de serosa y/o anexos (directa o metástasis)
	IIIB Afecta vagina (directa o metástasis) o paramétrios
	IIIC metástasis en ganglios pélvicos o paraaórticos
IV: Afectación de la mucosa de la vejiga o intestino o metástasis a distancia	IVA: Afecta a la mucosa de la vejiga o intestino
	IVB metástasis a distancia incluyendo intraabdominales y/o ganglios inguinales
La citología peritoneal positiva se reporta separadamente pero no altera el estadio	

La FIGO ha definido la clasificación por estadios de los sarcomas uterinos en el año 2009³⁴² indicando que los carcinosarcomas deben ser estadiados como carcinomas de endometrio (ver tablas 25 y 26).

Tabla 25.- Clasificación de la FIGO 2009 para sarcomas del estroma endometrial y adenosarcomas

Estadio I: tumor limitado al útero	IA: tumor limitado al endometrio y/o endocervix sin invasión miometrial
	IB: infiltración miometrial de la mitad o menos
	IC: infiltración miometrial de mas de la mitad
Estadio II: extensión del tumor en la pelvis	IIA: afectación de anexos uterinos
	IIB: afectación de tejido extrauterino pélvico
Estadio III: extensión abdominal	IIIA: en un sitio
	IIIB: en más de un sitio
	IIIC: ganglios pélvicos y/o paraórticos positivos
Estadio IV	IVA: afectación de vejiga y/o recto
	IVB: metástasis a distancia

Tabla 26.- Clasificación de la FIGO 2009 para leiomiosarcomas

Estadio I: tumor limitado al útero	IA: tamaño menor de 5 cm
	IB: tamaño mayor de 5 cm
Estadio II: extensión en la pelvis	IIA: afectación de anexos uterinos
	IIB: afectación de tejido extrauterino pélvico
Estadio III: extensión abdominal	IIIA: en un sitio
	IIIB: en más de un sitio
	IIIC: ganglios pélvicos y/o paraórticos positivos
Estadio IV	IVA: afectación de vejiga y/o recto
	IVB: metástasis a distancia

Posteriormente la AJCC ha hecho efectiva en enero del año 2010 la adaptación de la clasificación TNM a las modificaciones de la FIGO^{343,344} (ver tabla 27).

Tabla 27.- Clasificación de la AJCC del cáncer de endometrio de enero del 2010	
Estadio TNM	
	TX No se puede evaluar el tumor primario T0 No existen signos de tumor primario Tis (0) Carcinoma in situ, preinvasivo. Solo afecta a las células endometriales
T1 Limitado al cuerpo uterino, puede afectar a las glándulas endocervicales pero sin afectar al estroma	T1A Afectación endometrial o miometrial sin sobrepasar su mitad interna
	T1B Afectación endometrial y miometrial superando la mitad interna pero sin sobrepasar en cuerpo uterino
T2 Invade el estroma del cuello uterino, pero no se extiende mas allá del útero	
T3 Extensión fuera del útero, pero sin afectar el recto o la vejiga	T3A Afectación de serosa y/o anexos (directa o metástasis)
	T3B Afecta vagina (directa o metástasis) o paramétrios
T4 Afectación de la mucosa de la vejiga o recto	
	NX No se puede evaluar la afectación linfática N0 No existe afectación linfática N1 Afectación linfática pélvica N2 Afectación linfática periaórtica
	MX No afectación linfática u orgánica a distancia M0 Sí afectación linfática u orgánica a distancia M1 (IVB) Metástasis a distancia (excluyendo vagina, serosa pélvica o anexos, e incluye otros ganglios no referidos antes)

Esta clasificación pretende adaptarse a los resultados obtenidos por la cirugía y la supervivencia posterior, unificando determinados estadios que en la práctica clínica responden igual. Esta nueva clasificación incluye una nueva fórmula de agrupamiento dividida en estadios utilizando el "0" y los números romanos del "I" al "IV" (ver tabla 28).

Tabla 28.- Estadios clínicos del cáncer endometrial AJCC 2010	
Estadio 0	TisN0M0, es la afectación únicamente del epitelio endometrial sin sobrepasarlo
Estadio I	T1N0M0, es la afectación únicamente del cuerpo uterino e incluye la afectación únicamente epitelial del endocérvix. Se subdivide en IA y IB dependiendo de que sea T1a o T1b
Estadio II	T2N0M0, el tumor se extiende hasta el estroma cervical pero siempre dentro del útero
Estadio III	T3N0M0, el tumor sobrepasa el útero pero siempre dentro de los límites de la pelvis. Se subdivide en IIIA y IIIB dependiendo de que sea T3a o T3b
Estadio IIIC1	T1 a T3 y siempre con afectación linfática pélvica exclusivamente (T1-T3N1M0)
Estadio IIIC2	T1 a T3 y siempre con afectación linfática paraórtica y nunca a distancia (T1-T3N2M0)
Estadio IV	Se subdivide en IVA cuando no hay afectación a distancia pero es T4 sea cual sea la situación linfática (T4 cualquier NM0), y en IVB cuando si hay afectación a distancia en cualquier T y cualquier situación linfática (cualquier T cualquier NM1)

Según estos estadios clínicos de la AJCC y los resultados del National Cancer Data Base obtenidos en la población diagnosticada de cáncer de endometrio entre los años 2000 y 2002, la supervivencia relativa a los 5 años se muestra en la tabla 29.

Tabla 29.- Supervivencia relativa a los 5 años tras el tratamiento del cáncer endometrial según clasificación por estadios de la AJCC 2010

Estadio 0	90%
Estadio IA	88%
Estadio IB	75%
Estadio II	69%
Estadio IIIA	58%
Estadio IIIB	50%
Estadio IIIC	47%
Estadio IVA	17%
Estadio IVB	15%

En los casos de carcinosarcoma la supervivencia relativa a los 5 años es menor (ver tabla 30).

Tabla 30 Supervivencia relativa a los 5 años tras el tratamiento del carcinosarcoma endometrial según clasificación por estadios de la AJCC 2010

Estadio I	70%
Estadio II	45%
Estadio III	30%
Estadio IV	15%

Cerca del 75% de todos los carcinomas endometriales primarios están en el estadio quirúrgico I²⁹⁶. Aunque el estadio está basado sobre un análisis patológico-quirúrgico de la pieza de histerectomía, la evaluación histológica precisa de la biopsia es importante, ya que parámetros tales como el grado y el tipo histológico pueden influir en la planificación de la cirugía, incluyendo la extensión del estadiaje quirúrgico y grado de linfadenectomía. Además, con una neoplasia de alto grado, un ginecólogo sin una amplia experiencia en la técnica quirúrgica podría desear tener a un ginecólogo oncológico ayudándole en una cirugía apropiada. Según Dunton³⁴⁵ los tumores endometrioides se encontrarán en el momento del diagnóstico en estadio I en el 73% de las pacientes, en estadio II en el 11%, en estadio III en el 13% y en estadio IV en el 3%. Los tumores serosos y de célula clara se encontrarán en estadio I en el 54% de las pacientes, en estadio II en el 8%, en estadio III en el 22% y en estadio IV en el 16%.

Tratamiento del cáncer de cuerpo uterino

La cirugía es el tratamiento básico en el cáncer de endometrio^{346,347}.

El 83% de las pacientes con cáncer endometrial son susceptibles de cirugía (el 72% de las pacientes se encontrarán en estadio FIGO I y el 11% en estadio II) y si la cirugía se combina posteriormente con la radioterapia se conseguirá mayor supervivencia que con la radioterapia sola³⁴⁸ (78% vs 48%).

El tratamiento quirúrgico básico es la Histerectomía total (HT) y doble Anexectomía (DA) con citología peritoneal^{346,348}, esta última actualmente sigue precisándose pero ya no influye en el estadiaje de la nueva clasificación postquirúrgica de la FIGO del año 2009³¹⁴. Solo en los casos de riesgo quirúrgico u obesidad mórbida se puede considerar la realización de histerectomía vaginal³⁴⁹, aunque las nuevas técnicas de linfadenectomía laparoscópica amplían los casos de cirugía vaginal³⁵⁰.

Debemos considerar que en la práctica el grado del tumor del espécimen de biopsia concuerda con el grado en la histerectomía en menos del 60% de los casos, tanto con sobregradación e infragradación de las biopsias, cuando los comparamos con las piezas de histerectomía²⁶⁹. La sobregradación puede ser debida a la heterogeneidad del tumor y la biopsia mostrar un alto grado superficial y focal. La infragradación en los especímenes de biopsia se debe más a menudo a un limitado tamaño de la muestra.

Si no se realizó estudio de extensión previo, en el grado histológico G2 debemos abrir el útero fuera del campo quirúrgico. Si vemos que infiltra más de la mitad del miometrio, realizaremos linfadenectomía³¹³.

La linfadenectomía pélvica con exploración de ganglios paraórticos es importante para el estadiaje del tumor y para la valoración pronóstica^{351,352,353,354}. La nueva clasificación de la FIGO del 2009 así lo indica diferenciando los estadios según la afectación linfática pélvica (Estadio IIIC1) o paraórtica (Estadio IIIC2)³¹⁴.

La cirugía es la pieza clave en el tratamiento del cáncer de endometrio. Pero pensamos que la linfadenectomía debe ser una práctica habitual cuando hay riesgo de diseminación tumoral. Kilgore y cols.³⁵¹ publicaron en 1995 una serie de 649 pacientes operadas de cáncer de endometrio, valorando la supervivencia realizando o no linfadenectomía. La linfadenectomía dependió del grado celular, estadiaje y valoración por parte del cirujano de la facilidad quirúrgica para su realización. Con una media de seguimiento de 3 años la supervivencia del grupo con linfadenectomía ya fue significativamente mayor ($p=0.0002$). Además, numerosos estudios indican que si la linfadenectomía es negativa, puede ser razonable omitir la radioterapia externa manteniendo la braquiterapia para evitar las

recidivas locales, con los mismos resultados en supervivencia y ahorrando tiempo y dinero^{352,353,354}. Daniel y cols²⁶⁹ reportan una infravaloración del grado histológico en sus pacientes de un 15% al 20%, con una correlación en el grado de solo el 57% al 68%.

Se debe indicar linfadenectomía pélvica y exploración linfática paraórtica con radioterapia posterior en los casos de: estadios FIGO IC y superiores, grados histológicos 2 con tumores con tamaño mayor de 20 milímetros, cualquier tumor con grado histológico 3, y los de tipo histológico adenoescamoso, seroso-papilar y de células claras^{331,267,312}.

El tratamiento en estadios FIGO II debe ser individualizado. Si es posible se realizará Histerectomía Radical tipo 2 con doble Anexectomía, citología peritoneal, linfadenectomía pélvica, exéresis de adenopatías paraórticas, biopsia del omentum y biopsia de cualquier nódulo peritoneal sospechoso. Cuando esto no es posible una opción terapéutica es la radioterapia previa y tras 6 semanas histerectomía con doble anexectomía³⁵⁵.

En estadios III y IV también el tratamiento debe ser individualizado, prefiriéndose la cirugía citorreductora radical con posterior radioterapia³⁵⁶. En algunos casos puede utilizarse progestágenos.

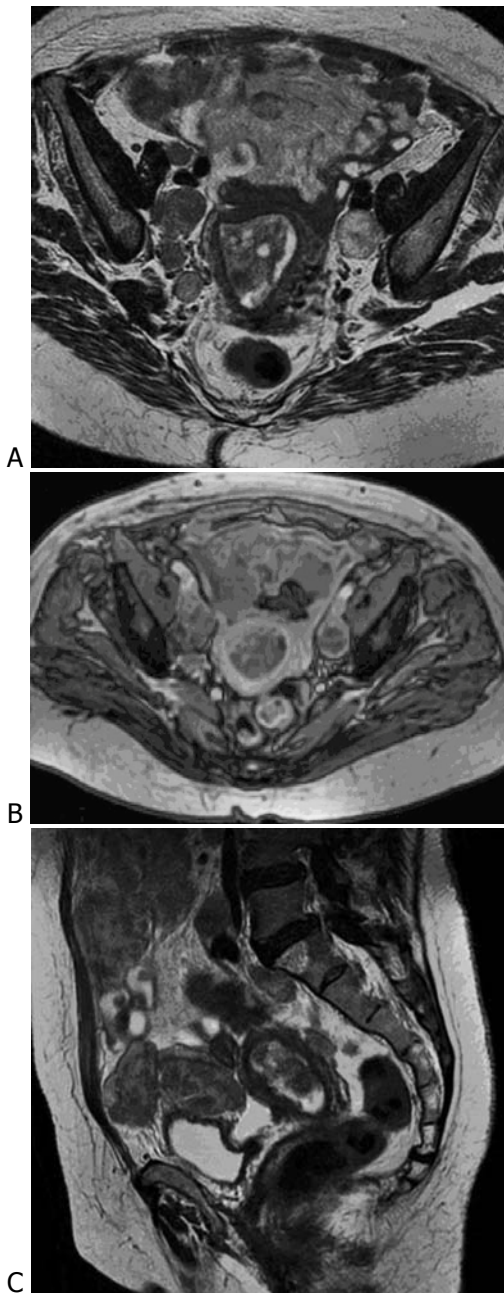


Ilustración 59.- Imágenes de estadios avanzados de cáncer endometrial

Imagen A: RNM donde se aprecia masa polipoidea en cavidad uterina en una paciente diagnosticada de adenocarcinoma endometrial G3. Con esta técnica no se observan datos de infiltración miometrial. Estadiaje quirúrgico FIGO IVB

Imagen B: TAC en el estudio de extensión realizado a una paciente con el diagnóstico de adenocarcinoma endometrial. Se observa la cavidad uterina ocupada por una masa que parece infiltrar la capa muscular. Estadiaje quirúrgico FIGO 2009 IVB

Imagen C: RNM en paciente diagnosticada por biopsia de adenocarcinoma endometrial seroso. Se observa ascitis leve, masa en omentum junto a la vejiga y masa polipoidea en cavidad uterina. Estadiaje postquirúrgico FIGO 2009 IVB G3

El control local del adenocarcinoma de endometrio es un valor predictivo para la supervivencia y el tiempo libre de metástasis³⁵⁷. Por ello tiene sentido un tratamiento con radioterapia postoperatoria. Hasta ahora se han considerado pacientes de alto riesgo de recaída locoregional aquellas con extensión cervical (estadio II) o infiltración profunda de miometrio (IC), y el tratamiento estándar debe incluir radioterapia^{358,359,360,361}.

El grupo de estudio Gynecology Oncology Group en 1999 definió tres categorías donde la radioterapia puede ser utilizada como adyuvante³⁶² (ver tabla 31).

Tabla 31.- Grupos de riesgo patológicos GOG 1999 y radioterapia adyuvante

Grupo de riesgo	Radioterapia adyuvante
Bajo riesgo: estadios IAG1-2, IBG1-2	No requiere radioterapia pélvica
Riesgo intermedio: IAG3, IBG3, ICG1-2, IIG1-2, edad mayor de 60 años	La braquiterapia puede ser suficiente y con menor morbilidad
Alto riesgo: ICG3, IIG3, III, seroso-papilar, células claras, ganglios afectados, infiltración vascular y linfática	Requiere radioterapia radical. Puede tener valor la quimioterapia adyuvante

El panel de expertos reunidos por la National Comprehensive Cancer Network en el año 2009 ha confeccionado una Guía Práctica Oncológica para las Neoplasias Uterinas²⁹⁶ que para los carcinomas serosos, de células claras y sarcomas uterinos se refleja en la tabla 32.

Tabla 32.- Protocolo del NCCN en el año 2009 del tratamiento del cáncer del cuerpo uterino no endometrioide

Seroso Célula clara Carcinosarcoma	Citología peritoneal, histerectomía, doble anexectomía, linfadenectomía pélvica y paraórtica, omentectomía, biopsias peritoneales incluso de cúpulas diafragmáticas. Reducir al mínimo los tumores residuales	IA	Observación o quimioterapia o radioterapia tumoral	
		IB,IC,II	Quimioterapia con/sin radioterapia tumoral o radioterapia abdominal con/sin braquiterapia	
		III, IV con adecuada citorreducción		
		III, IV sin adecuada citorreducción	Quimioterapia	
Sarcoma del estroma endometrial (SEE) de bajo y alto riesgo Leiomiomas (LMS)	Sospecha afectación extra-uterina	Operable	Resección tumoral máxima	
		No operable	I, II observación	
	Limitado al útero	Operable	Citología peritoneal, histerectomía, doble anexectomía linfa-adenectomía pélvica y paraórtica, reducir al mínimo los tumores residuales	SEE bajo grado
				III, IVA hormono-terapia con/sin radioterapia pélvica
				IVB hormono-terapia con/sin radioterapia paliativa
				I, II observación, considerar o radioterapia pélvica o quimioterapia o ambas
				SEE alto grado o LMS
			III considerar radioterapia tumoral o quimioterapia o ambas	
			Quimioterapia o radioterapia	
			Quimioterapia com/sin radioterapia paliativa	
	No operable		Radiación pélvica con/sin braquiterapia y/o quimioterapia u hormonoterapia	

La quimioterapia tiene un escaso papel en la mayoría de los cánceres uterinos. La poliquimioterapia puede ser una opción en pacientes con riesgo quirúrgico elevado y sin respuesta hormonal, en enfermedad primaria diseminada o recurrencia extrapélvica. En estos casos la tasa de respuesta no supera el 15%. Se utiliza Antraciclinas, Cisplatino, Carboplatino y Taxanos^{363,364,365}.

El mayor conocimiento del genoma humano, así como el desarrollo de la investigación molecular de las células cancerígenas, ha abierto una puerta a nuevas formas terapéuticas que pueden tener su indicación allí donde la terapia clásica se muestra insuficiente. El anticuerpo monoclonal contra el receptor del factor de crecimiento epidérmico Cetuximab se está utilizando en Fase II en el año 2008 en el cáncer metastático endometrial³⁶⁶. El anticuerpo monoclonal contra el dominio extracelular de la proteína HER-2 el Trastuzumab ha demostrado malos resultados en el adenocarcinoma seroso³⁶⁷. Se ha relacionado los niveles elevados del factor de crecimiento vascular (VEGF) con un peor pronóstico oncológico, y se está ensayando el anticuerpo monoclonal Bevacizumab en el tratamiento del cáncer endometrial metastático³⁶⁸. También se investiga el uso del factor de necrosis tumoral alfa (TNF_{α}), con potente acción antitumoral induciendo la apoptosis celular tumoral, y los datos sugieren una probable buena actividad "in vivo"³⁶⁹.

La hormonoterapia ha sido utilizada ampliamente en adyuvancia con anterioridad, pero estudios metaanalíticos demuestran un escaso impacto en la supervivencia³¹⁵. Se utiliza acetato de medroxiprogesterona, megestrol y análogos de la hormona GnRH.

El tratamiento inicial de todos los sarcomas uterinos es la cirugía, lo más radical posible, ya que en estos casos la radioterapia y quimioterapia tienen poco valor. La radioterapia adyuvante en sarcomas uterinos en estadios I y II no mejora la supervivencia, pero en los carcinosarcomas mejora el control local, aunque la braquiterapia debe utilizarse solo si hay afectación cervical³⁷⁰. El estudio comparativo entre radioterapia abdominal y quimioterapia adyuvantes realizado por el Gynecologic Oncology Group demuestra que ninguno de ellos aporta una eficacia valorable en el carcinosarcoma uterino³⁷¹.

Diferentes metaanálisis sobre la quimioterapia adyuvante en los sarcomas uterinos, no han demostrado beneficios en la supervivencia^{372,373,374}.

La vía de abordaje quirúrgica en el cáncer uterino probablemente no sea lo más relevante en el caso del cáncer endometrial. Lo importante es realizar el tratamiento quirúrgico más adecuado en cada caso. Para el ginecólogo que lo practique, la

linfadenectomía laparoscópica puede ser más cómoda y amplia que la realizada por vía laparotómica^{350,375}.



Imagen 60.- Abordaje laparoscopico para Histerectomía Vaginal asistida por laparoscopia en enferma perimenopáusica no obesa, diagnosticada de adenocarcinoma endometrial estadio prequirúrgico IA G1

Evolución y recurrencias

Aproximadamente el 27% de las pacientes con cáncer endometrial, morirán en los primeros 5 años tras el tratamiento³⁷⁶. Esta supervivencia dependerá del tipo histológico (ver tabla 33), extensión del tumor (ver tabla 34) grado histológico y extensión del tumor (ver tabla 35), extensión del tumor y tipo histológico (ver tabla 36).

Tabla 33.- Tasas de supervivencia del cáncer de endometrio dependiente del tipo histológico. Modificado de Creasman y cols.³⁷⁶

Tipo histológico	Número de pacientes	Tasa de supervivencia a los 5 años en %
Endometrioide	6,162	76.3
Adenoescamoso	443	68.2
De células claras	169	51.0
Seroso	277	45.5

Tabla34.- Tasas de supervivencia del cáncer de endometrio dependiendo de la extensión del tumor (estadaje quirúrgico de la FIGO 1988³³⁷). Modificado de Creasman y cols.³⁷⁶

Estadio quirúrgico	Tasa de supervivencia a los 3 años en %	Tasa de supervivencia a los 5 años en %
IA	94.1	90.9
IB	92.7	88.2
IC	87.3	81.0
IIA	82.4	76.9
IIB	79.0	67.1
IIIA	66.7	60.3
IIIB	50.3	41.2
IIIC	44.5	31.7
IVA	24.2	20.1
IVB	17.8	5.3

Tabla 35.- Tasas de supervivencia del cáncer de endometrio dependiendo del grado histológico y extensión del tumor (estadiaje quirúrgico de la FIGO 1988³³⁷). Modificado de Creasman y cols.³⁷⁶

Grado histológico	Tasa de supervivencia a los 5 años en %	
	Estadio I	Estadio II
G1	91.7	86.0
G2	86.7	68.8
G3	73.6	53.9

Tabla 36.- Tasas de supervivencia del cáncer de endometrio dependiendo de la extensión del tumor y el subtipo histológico. Modificado de Dunton y cols.³⁴⁵

Estadio FIGO	Tasa de supervivencia a los 5 años en %	
	Carcinoma endometriode	Carcinoma seroso y de células claras
I	85-90	60
II	70	50
III	40-50	20
IV	15-20	5-10

Todas las pacientes con estadio postquirúrgico I, sea cual sea el grado histológico, tendrán una supervivencia a los 5 años del 88%³⁷⁷. Frente a una paciente con cáncer endometrial, debemos intentar siempre que sea posible la cirugía, ya que la supervivencia será mucho mayor en estas pacientes. Independiente del tratamiento adyuvante radioterápico, las pacientes que pueden ser operadas tienen mayor supervivencia³⁴⁶.

La incidencia de cáncer uterino en la Unión Europea en el año 1995 se estimó en 36.297 casos y la mortalidad atribuible a este cáncer fue de 8.948 casos (24,7%). Pero la mortalidad varió entre un 18,1% en Suecia, un 28,8% de España y un 31,4% de Austria³⁷⁸. La tasa media de supervivencia de los 17 países europeos incluidos en el estudio Eurocare-2 fue del 73,2%, y en concreto en España fue del 73%. En general a nivel mundial se considera que la supervivencia a los 5 años del tratamiento del cáncer endometrial será de aproximadamente el 85%³⁷⁹.

La supervivencia dependerá de diferentes variables pronósticas: edad, tipo histológico, grado celular, invasión miometrial y permeación linfovascular. La edad parece un factor pronóstico independiente³⁸⁰: a mayor edad peor pronóstico. Por lo general los tipos histológicos diferentes al adenocarcinoma endometriode tienen peor pronóstico³¹², especialmente las formas adenoescamosas, papilar seroso y el de células claras^{271,381,382}. Existe una fuerte correlación entre el grado histológico e invasión miometrial y el pronóstico. El incremento del grado celular y el nivel de infiltración, están asociados a un incremento del riesgo de metástasis en ganglios pélvicos y paraórticos, metástasis en áreas anexiales,

citología peritoneal positiva, recurrencias locales y diseminación hematogena³⁸³. A mayor grado celular menor supervivencia, pero probablemente, de todos los factores pronósticos la permeación linfovascular sea el más importante. La invasión vascular parece un factor de riesgo independiente para recurrencias y muerte para cualquier tipo histológico^{316,384,385}. La permeación vascular disminuye la supervivencia.



Ilustración 61.- Imágenes de seguimiento de paciente tratada de un adenocarcinoma de endometrio G3 con recidiva a distancia (estadio IVB): metastasia mediastínicas, pulmonares y pleurales detectadas por radiografía simple de tórax (imagen A) y TAC torácico (imagen B) y metástasis hepáticas por TAC abdominal (imagen C)

De las pacientes con enfermedad recurrente el 50% lo harán de forma local, el 29% a distancia y el 21% de forma combinada. El tiempo medio de aparición tras el tratamiento es de 380 días para la recurrencia local y 570 días para la a distancia³⁸⁶.

El Early Breast Cancer Trialists Collaborative Group¹³⁷ analizó 133 ensayos randomizados que incluían un total de 75000 mujeres con cáncer de mama, y valorando el uso de Tamoxifeno, llegaron a la conclusión que el riesgo acumulativo global de fallecer por causa uterina para las usuarias de Tamoxifeno era de 2 muertes de cada 1000 usuarias. Es mucho mas frecuente que una mujer fallezca por su cáncer de mama, pero aquellas que desarrollen cancera uterino, vivirán menos que las mujeres con cáncer uterino que nunca hallan utilizado Tamoxifeno. Magriples y colaboradores³⁸⁷ encontraron tasas de mortalidad por cáncer endometrial muy superiores en las usuarias de Tamoxifeno frente a las que nunca lo utilizaron (33.3% versus 2.6%; p=0.005).

Para los sarcomas uterinos el factor pronóstico más importante es el estadio. Si el tumor esta confinado solo en el útero la tasa de supervivencia a los 5 años es de aproximadamente el 50% y si se extiende fuera del útero es de aproximadamente el 20%^{388,389,390}.

Las recurrencias se manejan dependiendo de la capacidad citorreductora de la cirugía y si existe la posibilidad de aplicar radioterapia. Puede utilizarse tratamiento hormonal mediante progestágenos y actualmente el papel de la quimioterapia es paliativo.

Cáncer de endometrio hereditario

Aproximadamente el 90% de los casos de cáncer endometrial son esporádicos, el 10% restante tienen una base heredable³⁹¹. Existen dos trastornos genéticos heredables que se asocian al cáncer endometrial^{227,392}: el cáncer colorrectal no polipideo heredable (Síndrome de Lynch), y el Síndrome de Cowden.

Síndrome de Lynch

El síndrome de Lynch (cáncer colorectal no polipósico) es el síndrome más frecuente de carcinoma colorrectal hereditario (con herencia autosómica dominante)^{234,393,394,395}.

Las personal con este trastorno tienen un riesgo elevado de padecer a edades tempranas cáncer colorretal (a los 45 años por termino medio frente a los 63 años de la población general), principalmente afectando el ángulo esplénico del colon. También se observa en estos pacientes una capacidad acelerada de carcinogénesis, desarrollando

cánceres sobre adenomas en un tiempo de 2 a 3 años frente a los 8-10 años de población en general. Quien lo sufre tiene un riesgo acumulado de: cáncer colorrectal del 78%, cáncer de endometrio del 40 al 60%, cáncer de ovario del 12 al 15%, cáncer gástrico del 13%, cáncer del tracto urinario del 4 al 10%, cáncer intestinal del 1 al 3%, cáncer hepático del 1 al 5%, cáncer de páncreas del 4% y cáncer de cerebro en la variante Síndrome de Turcot y piel en la variante Síndrome de Muir-Torre³⁹⁶.

La causa de este síndrome son mutaciones en los genes MLH1, MSH2, MSH6 y PMS2^{397,398,399,400}. Estos genes intervienen en la reparación de los daños sufridos en el ADN cuando se replica durante la división celular, y su mutación induce a errores en el proceso que favorecen la división celular incontrolada. Pero no todos los portadores de estas mutaciones desarrollarán cáncer.

El gen MLH1 se localiza en el brazo corto del cromosoma 3 (3p21.3) (ilustración 62).

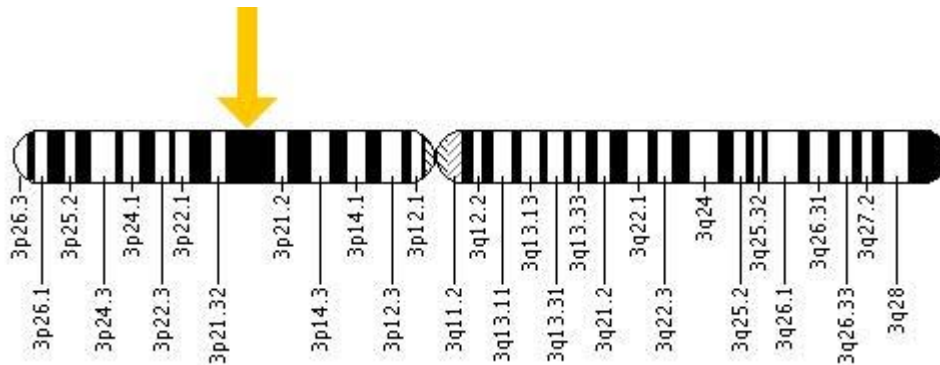


Ilustración 62.- Localización molecular del gen MLH1 en el cromosoma 3

El gen MSH2 se localiza en el brazo corto del cromosoma 2 (2p22-p21) (ilustración 63).

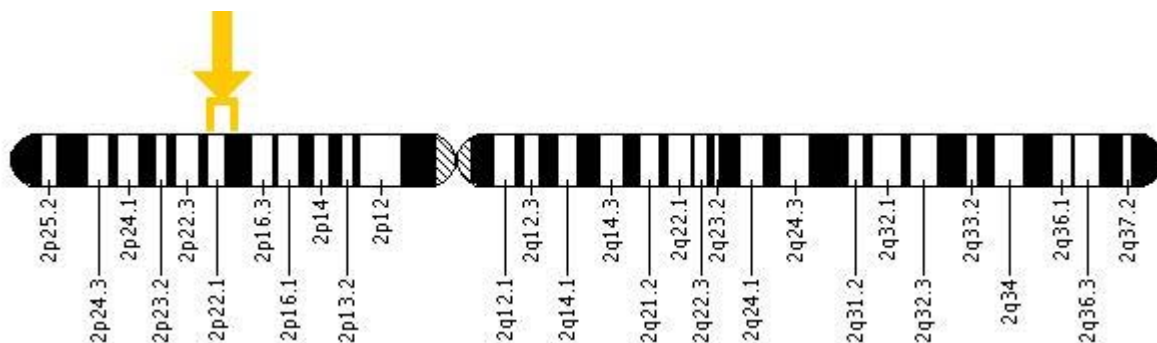


Ilustración 63.- Localización molecular del gen MSH2 en el cromosoma 2

El gen MSH6 se localiza en el brazo corto del cromosoma 2 en la posición 16 (2p16) (ilustración 64).

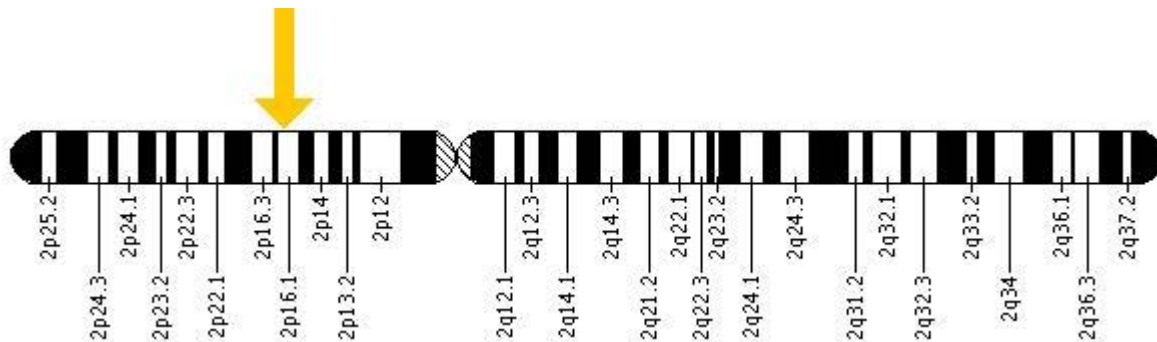


Ilustración 64.- Localización molecular del gen MSH6 en el cromosoma 2

El gen PMS2 se localiza en el brazo corto del cromosoma 7 (7p22.2) (ilustración 65).

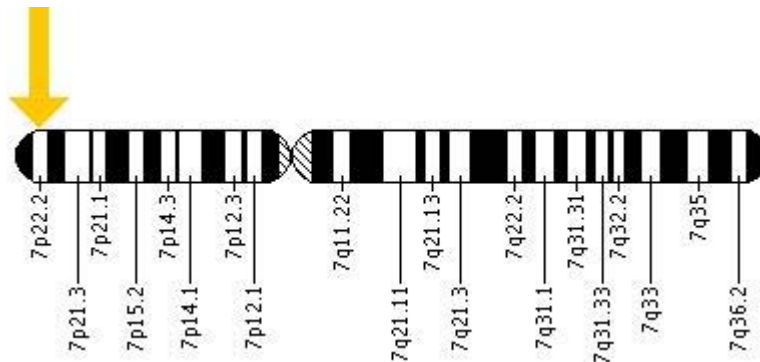


Ilustración 65.- Localización molecular del gen PMS2 en el cromosoma 7

Según el Protocolo Holandés de seguimiento de portadores de mutación en el gen MSH6⁴⁰¹ las mujeres con este trastorno deben realizar cada 1 o 2 años estudio ecográfico uterino y niveles séricos del marcador tumoral CA125, y tras los 50 años de edad plantear la realización de histerectomía.

Síndrome de Cowden

El síndrome de Cowden es un desorden genético caracterizado por el crecimiento de múltiples hamartomas y un riesgo incrementado de cáncer de mama, tiroides y endometrio. Esta producido por mutaciones en el gen PTEN^{43,44,228,229,230}.

El PTEN es un gen supresor de tumores controlando el crecimiento y división celular. Su mutación se ha detectado en aproximadamente el 85% de las enfermas con este síndrome. Se localiza en el brazo largo del cromosoma 10 en posición 23.2 (10q23.3) (ver ilustración 66).

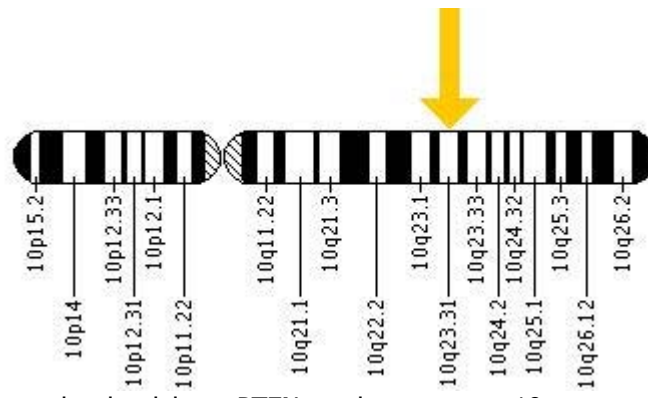


Ilustración 66.- Localización molecular del gen PTEN en el cromosoma 10

Revisión crítica del cáncer de mama

Introducción

En los países desarrollados el cáncer de mama (CM) es la neoplasia más frecuente en la mujer y constituye su principal causa de muerte oncológica.

En el año 2000 en Estados Unidos de Norteamérica se estimó la existencia de 182.000 nuevos casos de cáncer invasivo con aproximadamente 40.800 fallecimientos por esta causa²³⁵. En el año 2006 se diagnosticaron en la Unión Europea 319.900 nuevos casos, lo que representó el 30,9% de todos los cánceres que afectan a la mujer. España tiene una tasa de incidencia media similar a la de los países de su entorno (93,6 por 100.000)^{402,403}

En la comunidad gallega en el año 2006, los datos del Programa Galego de Detección Precoz do Cancro de Mama, reflejaban una mortalidad de 15,9 por 100.000 mujeres, siendo ligeramente inferior a la tasa media nacional⁴⁰⁴.

En España, la mortalidad por cáncer de mama comienza a descender a partir del año 1992 a un ritmo de un 2% anual⁴⁰³. Este efecto paradójico de aumento de la incidencia con disminución de la mortalidad se atribuye principalmente a la detección precoz del cáncer en estadios tempranos (lo que facilitaría una terapia más resolutiva) por un mejor acceso a la población de riesgo y por los avances diagnósticos y terapéuticos⁴⁰⁵.

Factores de riesgo

Existen múltiples factores de riesgo para el cáncer de mama^{406,407,408,409,410} pero los más importantes son la edad y el sexo. También tienen riesgo aquellas mujeres con historia familiar de cáncer de mama y/o de ovario. Aproximadamente el 5 % de todas las enfermas con cánceres de mama y ovario presentan mutaciones BRCA1, BRCA2, PTEN, CHEK2 o TP53⁴¹¹.

Se ha implicado la edad como factor de riesgo del cáncer de mama (CM), a mayor edad mayor riesgo⁴¹². El antecedente personal de haber padecido un CM aumentará mucho la posibilidad de padecer otro contralateral⁴¹³ y si una mujer tiene un familiar de primer grado que desarrolla un CM en etapa fértil, tendrá mayor riesgo de padecerlo, y aun más probable si el antecedente es de cáncer bilateral⁴¹⁴.

Existen diferentes mutaciones génicas que aumentan el riesgo de desarrollar CM (Síndrome de Cowden y de Lynch, Síndrome de Li-Fraumeni). Las mutaciones transmitidas

de forma autonómica dominante de los genes BRCA1 y BRCA2 localizados en los cromosomas 17q21 y 13q12-13 respectivamente, se asocian al 90 por ciento de los cánceres heredables⁴¹⁵ (del 5 al 10% de todos los cánceres de mama⁴¹⁶)

También se ha asociado el cáncer de mama a un mayor tiempo de vida reproductiva⁴¹⁷ y a mujeres nuligestas⁴¹⁸.

Aunque en el cáncer de endometrio (otro tumor hormonodependiente) la relación con la obesidad es evidente, en la mama esto no es así⁴¹⁹.

En general aunque se identifica a grupos de mujeres con un grado significativo de predisposición, la mayoría de los CM se desarrollan en mujeres sin ningún factor de riesgo que no sea la edad. Nuestro grupo de estudio llevó a cabo una investigación en 1988 sobre los factores de riesgo del CM en la población del sur de Galicia⁴²⁰. En dicho estudio se incluyeron 278 enfermas de CM y 257 mujeres controles sanas. Como conclusiones más relevantes destacamos que los dos factores de riesgo principales fueron: el sexo femenino (sobre el que incide el 99,06% de los CM) y la edad mayor de 40 años (en las que se presentan el 88% de los casos observados).

Un factor de riesgo es aquel que actúa como un predictor estadístico de enfermedad. Los factores de riesgo para el cáncer de mama se reflejan en la tabla 37. Ha sido propuesto que el denominador común para la mayoría de esos factores de riesgo del CM es una fuerte y/o prolongada estimulación estrogénica, operando en un fondo genéticamente susceptible⁴²⁰.

Tabla 37.- Factores de riesgo de padecer cáncer de mama^{421,422}

Factor de riesgo	Riesgo relativo
Edad elevada	> 10
Vivir en países desarrollados	5
Menarquia antes de los 11 años de edad	3
Menopausia después de 54 años	2
Primer hijo sobre los 40 años	3
CM en familiar de primer grado y joven	>2
Hiperplasia atípica	4-5
Cáncer en la otra mama	>4
Grupo socioeconómico alto	2
Ingesta alta de grasas saturadas	1,5
IMC > 35 en la premenopausia	0,7
IMC > 35 en la postmenopausia	2
Ingesta excesiva de alcohol	1,3
Exposición en mujeres jóvenes a radiaciones ionizantes	>10

Clasificación del cáncer de mama por tipo histológico

El carcinoma de mama (CM) invasivo constituye un grupo heterogéneo de lesiones que presentan diferencias en su presentación clínica, características radiográficas, histológicas y potencial biológico. Desde un punto de vista patológico, se trata de tumores epiteliales malignos caracterizados por la invasión de tejidos adyacentes y por una marcada tendencia a metastatizar a distancia. La gran mayoría de estos tumores son adenocarcinomas supuestamente derivados del epitelio del parénquima mamario, particularmente de las células de la unidad terminal ducto-lobular.

La clasificación más ampliamente utilizada del CM es la de la O.M.S.¹⁸² (tabla 38).

Tabla 38.- Clasificación de la OMS de los cánceres de mama

Carcinoma ductal infiltrante NOS (sin otra especificación): tipo mixto, pleomórfico, con células gigantes osteoclasticas, con rasgos coriocarcinomatoides, con rasgos melanóticos
Carcinoma lobulillar infiltrante
Carcinoma tubular
Carcinoma invasivo cribiforme
Carcinoma medular
Carcinoma mucinoso y otros tumores con abundante mucina: carcinoma mucinoso, cistadenocarcinoma y carcinoma mucinoso de células columnares, carcinoma de células en anillo de sello
Tumores neuroendócrinos: carcinoma sólido neuroendócrino, tumor atípico carcinoide, carcinoma de células pequeñas, carcinoma de células grandes
Carcinoma papilar invasivo
Carcinoma micropapilar invasivo
Carcinoma apocrino
Carcinoma metaplásico: carcinoma metaplásico epitelial puro, carcinoma de células escamosas, adenocarcinoma con metaplasia de células fusiformes, carcinoma adenoescamoso, carcinoma mucoepidermoide, carcinomas metaplásicos mixtos (epitelial y mesenquimal)
Carcinoma rico en lípidos
Carcinoma secretor
Carcinoma oncócítico
Carcinoma adenóide quístico
Carcinoma de células acinares
Carcinoma de células claras ricas en glucógeno
Carcinoma sebáceo
Carcinoma inflamatorio

El tipo histológico más frecuente en el cáncer de mama es el carcinoma ductal infiltrante (40-75%)⁴²³. El diagnóstico de este tumor es por exclusión al no presentar la biopsia suficientes características de otro tipo¹⁸².

El segundo tumor en frecuencia es el carcinoma lobulillar infiltrante, detectándose en el 5 al 15% de los casos¹⁸². Se caracteriza por su mayor tendencia a la multifocalidad y bilateralidad⁴²³. Histológicamente se asocia al carcinoma lobulillar in situ. La forma clásica está formada por células pequeñas con núcleos suaves, redondeados y regulares, que infiltran en fila india y frecuentemente rodean las estructuras ya existentes⁴²⁴. Durante los últimos años parece haber aumentado su incidencia en mujeres postmenopáusicas relacionándose en parte con el uso de terapia hormonal sustitutiva⁴²⁵.

El carcinoma tubular (1-4%) es un tipo especial de CM que típicamente se asocia con un potencial metastático limitado. Se presenta en edades más tardías, tiene un excelente pronóstico y es detectado con mayor frecuencia en poblaciones sometidas a cribado mamográfico⁴²³.

El carcinoma medular, dependiendo de la rigurosidad utilizada en cuanto a los criterios diagnósticos, representa entre un 1-7% de todos los CM. Se trata de lesiones bien circunscritas, compuestas de células pobremente diferenciadas dispuestas en láminas, sin estructuras glandulares, escaso estroma y con un marcado infiltrado linfoplasmocitario. A pesar de esta apariencia histológica agresiva en algunos estudios muestra un pronóstico favorable, pero la disparidad existente a la hora del diagnóstico le confiere un pronóstico incierto⁴²³. Los CM medulares y ductales infiltrantes con rasgos medulares se asocian a pacientes con mutaciones BRCA⁴²⁶.

Con menor frecuencia (< 1%) se detecta el carcinoma metaplásico, que representa un grupo heterogéneo de CM invasivos en los cuales una proporción variable de células glandulares epiteliales han sufrido una transformación en otro tipo celular⁴²³ (epitelial no glandular o mesenquimal).

Clasificación del cáncer de mama por grado histológico

Existen diversos sistemas de gradación histológica del cáncer de mama⁴²⁷. El sistema de gradación establecido por Scarff-Bloom-Richardson⁴²⁸ y posteriormente modificado por Elston y Ellis⁴²⁹ es uno de los más utilizados. Se trata de un índice en el que se tienen en cuenta tres variables: la formación de túbulos, el pleomorfismo nuclear y el número de mitosis, según el resultado de cada variable se asigna un valor y una vez sumados los tres valores se determina el grado histológico (ver tabla 39).

Tabla 39.- Clasificación de Elston y Ellis del grado histológico. CGA: campo de gran aumento

Variable	Valor de la variable
Porcentaje de formación de túbulos	1 si más del 75% 2 si entre 10 y 75% 3 si menos del 10%
Pleomorfismo nuclear	1 si leve = 1 2 si moderado = 2 3 si intenso = 3
Número de mitosis	1 si menos de 10 por CGA 2 si entre 10 y 19 por CGA 3 si más de 20 por CGA
El grado es igual a la suma del valor de las tres variables. Será grado I (bien diferenciado) con el valor entre 3 a 5, grado II (moderadamente diferenciado) con el valor entre 6 a 7 y grado III (pobremente diferenciado) con el valor entre 8 a 9	

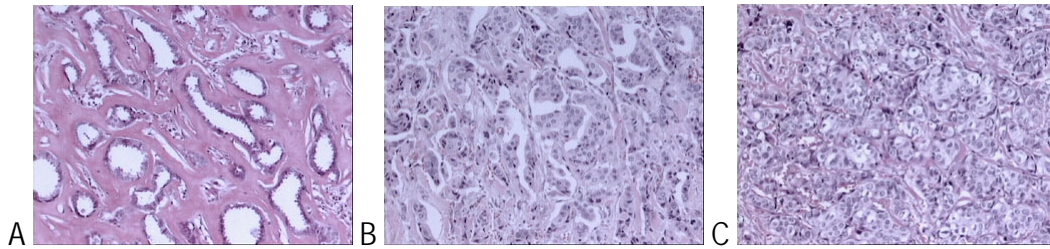


Ilustración 66.- Carcinoma ductal infiltrante grado I (imagen A) grado II (imagen B) grado III (imagen C)

Clasificación del cáncer de mama por el sistema TNM

Actualmente, la mayoría de las decisiones terapéuticas en relación con el cáncer de mama (CM) se formulan de acuerdo con las siguientes variables: sistema de clasificación TNM, estado de los ganglios linfáticos, niveles de los receptores de estrógeno y progesterona en el tejido tumoral, estado menopáusico y el propio estado de salud general de la enferma.

La determinación de los estadios en el CM es importante para planificar el tratamiento, indicar el pronóstico probable, evaluar los resultados de las distintas modalidades terapéuticas y facilitar el intercambio de información entre centros asistenciales⁴³⁰. Constituye una herramienta útil para mejorar la comprensión de la enfermedad, incorporando los progresos científicos en esta área. El estadio de la enfermedad en el momento del diagnóstico continúa siendo hoy el factor pronóstico más importante.

El desarrollo histórico de la estadificación del CM comenzó a principios del siglo XX^{431,432,433,434,435,436,437}. A pesar de la aceptación que tuvo en sus inicios la Clasificación Clínica de Columbia (CCC) su uso se ha ido sustituyendo paulatinamente por el Sistema TNM. Entre 1943 y 1952, Pierre Denoix⁴³⁸ del Instituto Gustave Russy de Paris, desarrollo un sistema para establecer las diferentes etapas clínicas del CM que denominó "Clasificación TNM" ("T" de tumor, "N" de *nodes* o ganglio linfático y "M" de metástasis). Su clasificación fue discutida por una serie de comisiones y consensuada para un ensayo masivo. Fue aceptada y publicada para el cáncer de mama y laringe en 1958 por la Unión Internacional Contra el Cáncer⁴³⁹ (UICC), extendiéndose a otras localizaciones en años sucesivos, hasta que después de numerosas reuniones nacionales e internacionales se publica en 1987⁴⁴⁰ y en 1992 por el American Joint Committee on Cancer⁴⁴¹. Actualmente el sistema TNM ha sido aceptado universalmente⁴⁴².

Los recientes avances de la biología molecular, las técnicas inmunohistoquímicas y la técnica del ganglio centinela⁴⁴³ ya han tenido una implicación muy importante en la sexta edición de la clasificación TNM de la UICC^{444,445,446} que entró en vigencia en enero de 2003 hasta que en 2010 se publicó la séptima edición TNM de la UICC⁴⁴⁷. Aunque en principio este sistema de estadificación parece complejo, unir la estadificación clínica y patológica es útil.

Las consideraciones generales del Sistema TNM utilizado por la UICC y AJCC para la clasificación de los tumores sólidos se refleja en la tabla 40.

Tabla 40.- Consideraciones generales del Sistema TNM

<p>Nomenclatura obligatoria: T: Tamaño del tumor primario. N: Ausencia o presencia y extensión a ganglios linfáticos regionales. M: Ausencia o presencia de metástasis a distancia.</p>
<p>Prefijos Modificantes del TNM: c: Estadíaje efectuado por exploración clínica del enfermo. p: Estadíaje efectuado por examen histopatológico. y: Estadíaje efectuado tras una terapia neoadyuvante. r: Estadíaje en recidivas locales o recurrencias.</p>
<p>En caso de varias lesiones: por ejemplo, un tumor multicéntrico con 3 focos se puede describir con la T del foco mayor y como subíndice "m" o el número de lesiones entre paréntesis T_m ó T(nº)</p>
<p>Debe haber una confirmación histológica de malignidad. En la clasificación pT sólo se medirá el componente infiltrativo. La localización anatómica puede ser anotada pero no es considerada en la clasificación TNM. Cuando se detecte más de un foco tumoral en la misma mama, se clasificará el T de mayor tamaño. Los cánceres de mama bilaterales sincrónicos se clasificarán de manera independiente.</p>

La clasificación TNM se basa en el examen físico y el diagnóstico por la imagen, lo que incluye mamografía, ecografía y resonancia magnética.

La medición microscópica es el método más preciso para determinar el pT en un cáncer de mama pequeño que puede ser incluido en un bloque de parafina. Se recomienda utilizar la medición clínica para determinar cT en el CM que sea tratado con terapia neoadyuvante y el tumor no sea extirpado en un primer momento. El ypT (estadíaje residual tras tratamiento neoadyuvante) debería valorarse con la mejor combinación de los hallazgos macro y microscópicos.

Para estimar el tamaño de los tumores invasivos no detectables por clínica, imagen o histológicamente, se medirá cuidadosamente la porción invasiva de las muestras de la biopsia con aguja gruesa (BAG).

Sólo los casos clasificados como neoplasia ductal intraepitelial (DIN) que contengan carcinoma ductal in situ con más o menos hiperplasia ductal atípica pueden ser clasificados

como carcinoma ductal in situ (Tis). Exactamente igual en los casos de neoplasia lobulillar intraepitelial (LIN).

La enfermedad de Paget no asociada a otra lesión subyacente (invasiva o no) debería ser clasificada como Tis (de Paget). El Paget asociado con un cáncer subyacente debe ser clasificado de acuerdo con éste.

Se mantiene el término de "carcinoma Inflamatorio" como diagnóstico clínico, y se reserva únicamente para casos con cambios clínicos cutáneos típicos afectando un 1/3 ó más de la piel de la mama. Aunque la presencia histológica de invasión de los linfáticos dérmicos por carcinoma de mama infiltrante corrobora el diagnóstico de carcinoma inflamatorio, este requisito no es imprescindible. La invasión linfática dérmica, en ausencia de los típicos signos clínicos de mastitis carcinomatosa no es suficiente para establecer un diagnóstico de carcinoma inflamatorio.

Se recomienda que todos los cánceres infiltrantes sean clasificados usando el Índice Pronóstico de Nottingham (IPN) combinado con el grado histológico (Elston-Ellis modificación de Scarff-Bloom-Richardson).

Tabla 41.- Sistema TNM del cáncer de mama del año 2010 UICC⁴⁴⁷

<p>Tx .- El tumor primario no puede ser evaluado. To .- No se evidencia tumor. Tis.- Carcinoma in situ. Tis (CDIS) Carcinoma Ductal in situ. Tis (CLIS) Carcinoma Lobulillar in situ. Tis (Paget) Enfermedad de Paget del pezón sin tumor subyacente. Si hay un tumor asociado al Paget se le clasifica acorde con el tamaño del tumor intramamario, aunque la presencia de enfermedad de Paget debe ser anotada.</p>
<p>T1 .- Tumor de diámetro máximo menor o igual a 2 cm: T1mic.- Se clasifican con esta terminología aquellos casos en que la microinvasión no sobrepasa 0,1cm. En el caso de multifocalidad la microinvasión se valora según el foco más grande (no se debe usar la suma de todos los focos individuales). La presencia de múltiples focos de microinvasión debe ser anotada tal y como se hace con los carcinomas invasivos múltiples. T1a.- Tumor de más de 0,1 cm y hasta un máximo de 0,5 cm. T1b.- Tumor de más de 0,5 cm hasta 1 cm. T1c.- Tumor de más de 1 cm hasta 2 cm de diámetro mayor. T2 .- Tumor de diámetro máximo > de 2 cm hasta 5 cm. T3 .- Tumor de diámetro máximo > de 5 cm. T4 .- Tumor de cualquier tamaño con extensión directa a la pared del tórax o a la piel (ulceración o nódulos cutáneos). La invasión de la dermis por si misma no lo clasifica como T4. La afectación de la pared costal incluye las costillas, los músculos intercostales y músculo serrato anterior, pero no la afectación de los músculos pectorales. T4a.- Afectación de pared costal (no únicamente adherencia/invasión a músculo pectoral). T4b.- Edema (incluida la piel de naranja) o ulceración de la piel de la mama, o presencia de nódulos cutáneos (letálides) confinados a la misma mama, siempre y cuando no se cumplan criterios clínicos de carcinoma inflamatorio. T4c.- T4a + T4b conjuntamente. T4d.- Carcinoma inflamatorio. El carcinoma inflamatorio de la mama se caracteriza por una induración difusa y marronosa de la piel con un borde erisipeloides, generalmente sin ninguna masa palpable subyacente. Si la biopsia de piel es negativa y no existe un cáncer primario localizado mensurable, al realizar la clasificación anatomopatológica de un carcinoma inflamatorio clínico (T4d), la categoría T correspondiente es Tx. La presencia de pequeñas depresiones de la piel, la retracción del pezón u otros cambios cutáneos, excepto los descritos en las categorías T4b y 4d, pueden aparecer en las categorías T1, T2 y T3 sin que se afecte su clasificación.</p>
<p>cNx .- No se pueden evaluar los ganglios linfáticos regionales (por ejemplo: fueron extraídos previamente). cNo.- No se evidencian (palpan) metástasis ganglionares regionales. cN1.- Adenopatías axilares móviles homolaterales. cN2.- Adenopatías axilares homolaterales fijas unas a otras o a otras estructuras, o metástasis en ganglios mamaros internos homolaterales clínicamente aparentes (por clínica o pruebas de imagen) en ausencia de adenopatías axilares clínicamente evidentes. cN2a: Adenopatías axilares homolaterales nivel I y II fijas unas a otras o a otras estructuras. cN2b: Metástasis solamente en ganglios mamaros internos homolaterales clínicamente aparentes en ausencia de adenopatías axilares homolaterales nivel I y II clínicamente evidentes. cN3 .- Metástasis en ganglio(s) linfático(s) infraclavicular(es) (nivel III axilar) homolaterales con implicación de ganglio(s) linfático(s) axilares nivel I y II o sin estos, o en ganglios mamaros internos homolaterales clínicamente aparente en la presencia de ganglios linfáticos axilares clínicamente evidentes o metástasis en ganglio(s) linfático(s) supraclavicular(es) homolaterales con implicación de ganglios linfáticos axilares o internos, o sin ella. cN3a: Metástasis en ganglios linfáticos infraclaviculares homolaterales. cN3b: Metástasis en ganglios mamaros internos homolaterales y ganglios linfáticos axilares. cN3c: Metástasis en ganglios linfáticos supraclaviculares homolaterales.</p>
<p>pNx .- No se pueden evaluar los ganglios linfáticos regionales (no extirpados para su estudio o extirpados previamente).</p>

<p>pNo .- Ausencia histológica de metástasis en los ganglios linfáticos regionales sin examen adicional de células tumorales aisladas. Estas células (CTA en español y ITC en inglés) se definen como células tumorales únicas o agrupaciones de células pequeñas menores de 0,2 mm, que generalmente se detectan solo mediante métodos inmunohistoquímicos (IHC, siglas en inglés) o por métodos moleculares (RT-PCR, siglas en inglés que significan "reacción en cadena de polimerasa/transcriptasa inversa") pero que pueden ser verificados por tinciones de Hematoxilina y Eosina.</p> <p>pNo (i - / +): inmunohistoquímicas.</p> <p>pNo (i -): Ausencia histológica de metástasis en los ganglios linfáticos regionales, IHC negativo.</p> <p>pNo (i +): Ausencia histológica de metástasis en los ganglios linfáticos regionales, IHC positivo, no hay agrupación de células IHC positivas mayor de 0,2 mm</p> <p>pNo (mol - / +): moleculares.</p> <p>pNo (mol -): Ausencia histológica de metástasis en los ganglios linfáticos regionales, hallazgos moleculares negativos (RT-PCR, por sus siglas en inglés).</p> <p>pNo (mol +): Ausencia histológica de metástasis en los ganglios linfáticos regionales, hallazgos moleculares positivos (RT-PCR, por sus siglas en inglés).</p> <p>pN1 .- Micrometástasis o metástasis en 1 a 3 ganglios linfáticos axilares homolaterales y/o ganglios linfáticos mamarios internos homolaterales con metástasis microscópicas detectadas por disección del ganglio centinela pero no clínicamente aparentes.</p> <p>pN1 mic.- Micrometástasis mayor de 0,2 mm y/o más de 200 células, pero ninguna mayor de 2 mm (axila o cadena mamaria interna).</p> <p>pN1a.- Metástasis en 1 a 3 ganglios linfáticos de la axila, alguna > de 0,2 cm.</p> <p>pN1b.- Micro o macrometástasis en cadena mamaria interna detectados por disección de ganglio centinela pero no previamente sospechada.</p> <p>pN1c.- Metástasis en 1 a 3 ganglios linfáticos axilares y en mamarios internos homolaterales con micrometástasis o macrometástasis detectadas por disección del ganglio centinela pero no previamente sospechadas (pN1a + pN1b).</p> <p>pN2 .- Metástasis en 4 a 9 ganglios linfáticos axilares homolaterales o en ganglios linfáticos mamarios internos homolaterales previamente sospechados, en ausencia de metástasis axilares; incluyendo al menos uno de más de 2 mm.</p> <p>pN2a.- Metástasis en 4 a 9 ganglios linfáticos de la axila, alguna > de 0,2 cm.</p> <p>pN2b.- Metástasis en cadena mamaria interna previamente sospechada en ausencia de metástasis de ganglios axilares.</p> <p>pN3 .- Metástasis en 10 ó más ganglios linfáticos axilares homolaterales o en ganglios linfáticos homolaterales infraclaviculares (nivel III axilar) o en ganglios linfáticos mamarios homolaterales internos, previamente sospechados y presencia de uno ó más ganglios linfáticos axilares positivos (nivel I y II), ó metástasis en más de tres ganglios axilares, en ganglios mamarios internos con micrometástasis o macrometástasis detectados por biopsia del ganglio centinela pero no previamente sospechosos o en ganglios supraclaviculares homolaterales.</p> <p>pN3a.- Metástasis en 10 ó más ganglios linfáticos de la axila, alguna > de 0,2 cm; o metástasis infraclavicular ipsilateral (nivel III axilar).</p> <p>pN3b.- Metástasis en cadena mamaria interna previamente sospechados (clínicamente aparente) y en 1 ó más ganglios axilares; o bien, metástasis microscópica detectada por ganglio centinela en la cadena mamaria interna (clínicamente inaparente) y más de 3 ganglios linfáticos axilares positivos.</p> <p>pN3c.- Metástasis en ganglios linfáticos supraclaviculares ipsilaterales.</p>
<p>Mx .- No puede valorarse la presencia de metástasis.</p> <p>M0 .- Ausencia de metástasis (no evidencia clínica ni radiológica)</p> <p>cM0 (i+).- No evidencia clínica o radiológica de metástasis pero hay detección de depósitos tumorales detectables microscópicamente o por medios moleculares en sangre, médula ósea u otro tejido no regional inferior a 0,2 mm en enfermos asintomáticos.</p> <p>M1 .- Metástasis detectadas y determinadas por clínica y radiología y/o histológicamente >0,2 mm. Las categorías M1 se pueden especificar más de acuerdo a la siguiente anotación: Pulmonar (PUL), Médula ósea (MAR), Ósea (OSS), Pleura (PLE), Hepática (HEP), Peritoneo (PER), Cerebro (BRA), Adrenales (ADR), Ganglios Linfáticos (LYM), Piel (SKI), Otros (OTH)</p>
<p>Gx: El grado de diferenciación no se puede valorar. G1: Bien diferenciado. G2: Moderadamente diferenciado. G3: Pobremente diferenciado. G4: Indiferenciado.</p>

Los estadios del cáncer de mama publicados por la AJCC en el año 2010 se muestra en la tabla 42.

Tabla 42.- Estadios del cáncer mamario³⁴³

Estadio 0	Tis	No	Mo
Estadio IA	T1*	No	Mo
Estadio IB	To	N1mic	Mo
	T1*	N1mic	
Estadio IIA	To	N1	Mo
	T1*	N1	
	T2	No	
Estadio IIB	T2	N1	Mo
	T3	No	
Estadio IIIA	To	N2	Mo
	T1*	N2	
	T2	N2	
	T3	N1, N2	
Estadio IIIB	T4	N0, N1, N2	Mo
Estadio IIIC	Cualquier T	N3	Mo
Estadio IV	Cualquier T	Cualquier N	M1

*: T1 incluye T1 mic

Clasificación molecular del cáncer de mama

La glándula mamaria se compone de un sistema ducto-glandular dentro de un estroma de tejido conectivo y graso que se extiende desde el pezón hacia los conductos. Las células epiteliales mamarias están organizadas en estructuras tubulares tridimensionales con una marcada morfología polarizada. Hay contacto directo entre las células especializadas y uniones específicas con la membrana basal subyacente.

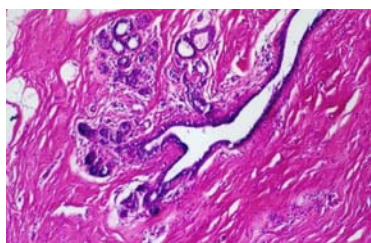


Ilustración 67.- Sistema ducto-glandular de la glándula mamaria normal

Las estructuras tubulares están tapizadas por dos capas celulares: la capa epitelial localizada en la luz del ducto (células luminales) y la capa mioepitelial, en contacto con la membrana basal, que la separa del tejido estromal periglandular⁴⁴⁸.

De forma intuitiva se ha considerado que esta capa basal podría ser el linaje de origen del cáncer de mama de "tipo basal", aunque esta relación es prematura y podría no ser correcta.

Muchos estudios experimentales han demostrado la presencia de células madre mamarias en ratones y humanos⁴⁴⁹. El cáncer de mama se ha considerado tradicionalmente originado a partir de alteraciones genéticas que se producen en las células diferenciadas del epitelio luminal de la unidad terminal ducto-lobular. Sin embargo, en la actualidad, esta teoría se está cuestionando debido a la presencia de células madre en el tejido mamario normal, las cuales tienen la capacidad de diferenciarse a células mioepiteliales y células del epitelio luminal^{450,451}. Estas células pueden dar origen a ambos tipos celulares: epitelial y mioepitelial. Su existencia podría explicar los cambios morfológicos y funcionales que ocurren en la glándula mamaria normal durante la pubertad, embarazo, lactancia, y en menor grado durante cada ciclo menstrual de la vida fértil de la mujer adulta. Probablemente el cáncer de mama derive de estas células madre.

Diferentes técnicas han contribuido al mejor conocimiento de los tumores mamarios. Los microarrays de cDNA, permiten analizar en una simple muestra tumoral la expresión de miles de genes simultáneamente⁴⁵² y de esta manera obtener una "fotografía" de los genes que están activados en una célula tumoral, obteniéndose una información mucho más completa y detallada. Así se obtiene el perfil de expresión de ARNm de un tumor, incluso aunque ignoremos las relaciones o la función de los genes examinados. Con la ayuda de programas informáticos se pueden agrupar aquellos genes cuya expresión esté alterada (agrupamiento jerárquico) y representar los resultados en un dendrograma⁴⁵³.

La primera clasificación del cáncer de mama basada en los perfiles de expresión génica fue publicada por Perou y cols.⁴⁵⁴ de la Universidad de Stanford en el año 2000, así como Sotiriou y cols.⁴⁵⁵ en el año 2003 utilizando una metodología similar. Los subtipos moleculares identificados por estos trabajos fueron confirmados por otros investigadores en series independientes^{456,457} y entre diferentes grupos étnicos de pacientes⁴⁵⁸. Los subtipos basados en los perfiles de expresión génica son coincidentes también entre los tumores primarios y sus lesiones metastáticas, incluso en aquellos casos que se desarrollan muchos años más tarde⁴⁵⁹.

En el año 2003 en la Universidad de Cambridge, Callagy y cols.⁴⁶⁰ plantearon el salto de la genómica a la proteómica sugiriendo unos marcadores de proteínas (RE, RP, HER2, HER1 y Citoqueratinas Basales) que podían ser utilizados para estratificar los distintos subgrupos de cánceres. Proponen una clasificación basada en los perfiles

inmunohistoquímicos de los cánceres de mama que puede predecir su comportamiento biológico de forma similar a los perfiles de expresión génica.

El subtipo "luminal" es el más frecuente en los cánceres de mama, y comprende tumores que expresan receptores hormonales y tienen patrones de expresión del componente epitelial luminal de la mama^{454,455}. Existen al menos dos subgrupos principales: "luminal A" y "luminal B" con un perfil genético y evolución clínica diferentes^{461,455,456}.

Otro subtipo es el "HER2". De acuerdo a los diferentes estudios de perfiles de expresión génica, los carcinomas HER2 fueron clasificados tradicionalmente como un subgrupo independiente de tumores con receptores estrogénicos (RE) negativos^{454,455,456,461,462}. En la actualidad se han definido dos grupos diferentes de tumores HER2, uno de los cuales expresa RE (subgrupo más próximo a Luminal B) y otro no (considerado el verdadero HER2). De hecho ambos subtipos muestran alteraciones cromosómicas diferentes y mientras que la amplificación de HER2 se detecta en un 35% de tumores RE negativos, sólo está presente en un 10-15% de tumores RE positivos⁴⁶³.

Este subtipo de tumores no se debe de confundir con los tumores que sobreexpresan clínicamente el receptor para HER-2 por inmunohistoquímica o bien por FISH, ya que muchos de éstos no expresan el gen para el array de HER-2 que define el grupo. Tienen una alta sensibilidad a agentes quimioterápicos tipo Antraciclinas y Taxanos, obteniendo en neoadyuvancia una alta tasa de respuestas patológicas completas en comparación con los Luminales. Este subtipo de tumores cuenta con una terapia blanco específica con anticuerpos monoclonales, el Trastuzumab, que ha tenido un impacto positivo en la sobrevida de estas pacientes a pesar de que su pronóstico no es bueno⁴⁶⁴.

El subtipo "basal" se caracteriza según de Castro⁴⁶⁵ por ser principalmente positivos a la citoqueratina 5 (además de positivos a citoqueratina 14, p-cadherina y EGFR), afectar a mujeres más jóvenes, asociarse frecuentemente a los casos de cáncer de mama hereditario, presentar una pobre diferenciación celular con un índice de proliferación celular Ki67 elevado, un mayor tamaño tumoral, una alta asociación con el carcinoma metaplásico y una supervivencia global media menor con una mayor tasa de mortalidad.

Tabla 43.- Resumen de las principales características genéticas, patológicas y clínicas de los diferentes subtipos moleculares de Cáncer de Mama⁴⁶⁶

Subtipos Moleculares	Frecuencia (%)	Características
Tumores RE+	34-66	Expresión de receptores hormonales y marcadores luminales
Tumores RE+ luminal A	19-39	Expresión máxima de RE (+++) y/o RPg (+) HER2 (-) Baja frecuencia de alteraciones cromosómicas Genes característicos: Rea, GATA-3, LIV-1 y CCND-1 Principalmente carcinomas ductales infiltrantes grados 1-2, tubular, cribiforme, lobular Bajo índice proliferativo (Ki67) Buen pronóstico Buena respuesta tratamiento hormonal y mala a quimioterapia
Tumores RE+ luminal B	10-23	Expresión RE(+) y/o RPg (+) HER2 (+/-) Genes relacionados con la proliferación y el ciclo celular, genes típicos de subtipos basales y HER2 Alta inestabilidad genómica Alto índice proliferativo (Ki67) Peor pronóstico Respuesta a la hormonoterapia y mejor respuesta a quimioterapia
Tumores RE-	30-45	Ausencia de expresión de receptores hormonales y niveles bajos de marcadores luminales
Normal	<10	Expresión de genes característicos de células estromales Potencialmente debido a contaminación de tejido normal
HER2+	4-10	Amplificación o sobre-expresión del oncogen HER2/neu Altos niveles de genes localizados en el amplicon HER2 (17q23) o fuera (TOP2A) Mutaciones: TP53 Generalmente carcinomas ductales grado 3, apocrinos, alta frecuencia de afectación axilar y alto riesgo de recurrencia Alto índice proliferativo (Ki67) Buena respuesta a quimioterapia, y terapia específica: anticuerpo monoclonal antiHER2 (trastuzumab) e inhibidores HER2 tirosinkinasa (lapatinib)
BASAL	8-37	RE (-), RPg (-) HER2 (-), Expresión de genes típicos de células basales/mioepiteliales (CK5, CK17, CAV, laminina, c-KIT, P-cadherina, EGFR...) Mutaciones: BRCA1, TP53 Con frecuencia EGFR (+) Múltiples alteraciones genómicas Generalmente carcinomas ductales grado 3, medular, metaplásico Alto índice proliferativo (Ki 67) Mal pronóstico (frecuente enf. metastásica en cerebro y pulmón). Alto índice de recurrencia. Ausencia de tratamiento diana específico Buena respuesta a quimioterapia. Posible utilización de platino o inhibidores EGFR o PARP

Todavía no se ha logrado una correlación exacta entre los diferentes subtipos moleculares por lo que no existe uniformidad de criterios a la hora de definir mediante estas

técnicas, los diferentes subtipos de cáncer de mama. Uno de los retos para los próximos años será el intentar integrar la nueva clasificación molecular con las clasificaciones morfológicas establecidas y las alteraciones moleculares conocidas^{467,468}.

Concepto de cáncer de mama esporádico, familiar y hereditario

Lynch y cols.^{469,470,471} clasifican al cáncer de mama en tres categorías: esporádico, familiar y hereditario (tabla 44).

Tabla 44.- Clasificación del cáncer de mama según su relación genética

Esporádico	El que presenta una mujer (o un hombre) sin historia familiar de cáncer de mama durante al menos dos generaciones completas, incluyendo familiares de primer y segundo grado
Familiar	El que se presenta asociado a una historia familiar de cáncer de mama en uno o más parientes de primer o segundo grado, y que no pertenezca a la categoría siguiente (cáncer de mama hereditario)
Hereditario	Se caracteriza por una edad significativamente menor de comienzo (promedio 45 años), mayor frecuencia de cáncer de mama bilateral, mayor frecuencia de cáncer primario múltiple, como cáncer de mama y de ovario y patrón de herencia autosómica dominante para la susceptibilidad al cáncer. Generalmente se considera que el cáncer de mama es hereditario entre un 5 y un 10% de los casos ^{472,473} .

Las enfermas con mutaciones del BRCA1 y BRCA2 presentan características clínicas y familiares distintas, las cuales pueden ser utilizadas para una selección de los individuos que deben ser sometidos a test moleculares para identificar las mutaciones de estos genes. En la tabla 45 exponemos los criterios utilizados por diferentes instituciones.

Tabla 45.- Criterios utilizados por diferentes instituciones para la inclusión de las enfermas con cáncer de mama (CM) en los estudios genéticos y moleculares. Modificado de Schmitt y cols.⁴⁷⁴ 2001.

Institución	Características personales	Historia familiar
European Collaborative Study (BCLC)	CM diagnosticado antes de los 45 años, o CM bilateral, o historia de CM y ovario	Más de 3 casos de CM y más de 1 cáncer de ovario, o más de 2 familiares con CM, o CM masculino
Nacional Cancer Institute	CM diagnosticado antes de los 50 años, o CM bilateral	Múltiples casos de CM, o CM y ovario en la familia, o CM masculino
Nacional Comprehensive Cancer Network	CM diagnosticado antes de los 40 años, o CM y de ovario diagnosticados en una enferma	Múltiples tipos de cáncer en una misma familia: de mama, de tiroides, corteza adrenal, sarcomas y leucemias, o presencia de un familiar con mutación en uno de los genes de predisposición al cáncer de mama

Como señalan Lynch y cols.⁴⁷⁵ quizá no sea apropiado hablar de cáncer de mama hereditario, sino de "síndromes específicos de cáncer de mama hereditario". Existen diversas situaciones en las que el cáncer de mama se presenta como parte de un

agrupamiento especial, lo cual puede indicar que el sustrato genético no sea el mismo para todos los cánceres de mama hereditarios (ver Tabla 46).

Tabla 46.- Síndromes con base genética de predisposición al cáncer de mama^{476,477,478,479}.

Síndrome clínico	Patrón hereditario	Gen mutado	Cromosoma - locus -	Penetrancia	Frecuencia	Tumores	Riesgo de CM
Sdr. de Li-Fraumeni	AD	p53	17p13.1	Alta	Raro	Sarcomas, CM, otros	<1%
Enfermedad de Cowden	AD	PTEN MMAC1	10q22-23	Alta	Muy raro	CM, ca. tiroides	<<1%
Ataxia-Telangiectasia	AR	ATM	11q22-23	Baja	Común	Linfoma, (CM)	¿ <<1% -7% ?
Sdr. de Reifstein	Recesivo ligado al X	Receptor andrógeno	Xq11	?	Muy raro	CM varón	?
Sdr. de cáncer de mama de localización específica / Sdr. de cáncer mama-ovario	AD	BRCA1 BRCA2 ¿BRCA3?	17q21 13q12	Alta	Raro	Cáncer: mama, ovario, colon, próstata, CM en el varón	5 - 8 %

En 1990, Hall y cols.⁴⁸⁰ publicaron los resultados de un importante estudio de ligamiento genético realizado en veintitrés familias con un total de 146 casos de cáncer de mama compatibles con presentación familiar (edad joven en el diagnóstico, mayor frecuencia de enfermedad bilateral y hubo algunos casos de cáncer de mama masculino). Con esta investigación se localizó, en la banda q21 del cromosoma 17, un gen que parecía estar implicado en la susceptibilidad hereditaria para el cáncer de mama de inicio precoz. Varios trabajos también relacionaron este gen con algunos casos de cáncer de mama familiar de presentación tardía^{481,482,483}. La asociación del gen en el cromosoma 17q21 con el cáncer de mama familiar se confirmó en estudios posteriores, y se comprobó que existía el mismo ligamiento en los casos familiares de cáncer de mama-ovario^{484,485,486}.

A este gen se denominó BRCA1 (de *BR*east *C*ancer). Se propuso que las mutaciones del BRCA1 ocurrían en un 45% de los cánceres de mama hereditarios, y en un 80-90% de los casos que pertenecían a cánceres familiares de mama-ovario. Y se estimó que en esas familias las mujeres tenían un riesgo superior al 80% de desarrollar un carcinoma mamario durante toda su vida y del 50% hasta la edad de cincuenta años^{485,487}.

El cáncer de mama del varón, sin embargo, no parecía estar ligado al BRCA1, por lo que debía existir otro u otros genes asociados al cáncer de mama hereditario, que proporcionasen al mismo tiempo un riesgo elevado de cáncer de mama masculino⁴⁸⁸.

Posteriormente era localizado en el cromosoma 13q12-13 un segundo gen, denominado BRCA2, que parecía que proporcionaba un riesgo elevado para desarrollar cáncer de mama; aunque, al contrario del BRCA1, no mostraba influencia sobre el riesgo de cáncer de ovario⁴⁸⁹. Las mutaciones en la línea germinal del gen BRCA2 sí presentaron relación con el cáncer de mama del varón^{490,491,492}.

Estos "genes del cáncer de mama" se consideran genes supresores tumorales. Así parece deducirse de las pérdidas alélicas encontradas en los loci BRCA1 y BRCA2, en los tumores en que éstos están implicados^{490,493}. De manera que la alteración de uno de los alelos (como ocurre en las mutaciones de línea germinal) no es suficiente para que se desencadene el proceso tumoral, precisándose una mutación o una delección del otro alelo en el cromosoma homólogo⁴⁹⁴.

Couch y cols.⁴⁸⁶ (1997) estudiaron a 169 mujeres con cáncer de mama familiar y obtuvieron los siguientes resultados: sólo el 16% de todas esas mujeres tenían mutaciones del BRCA1 en la línea germinal y ese porcentaje variaba si las mujeres tenían menos de cuarenta años (13%), si el cáncer de mama se presentaba solo (7%), si aparecía como síndrome de cáncer de mama-ovario (40%) o si la misma mujer tenía cáncer de mama y de ovario (67%).

Krainer y cols.⁴⁹⁵ (1997) detectan mutaciones de línea germinal en BRCA1 en el 12% de las mujeres diagnosticadas de cáncer de mama a la edad de 32 años o menos, y en BRCA2 en el 2.7%; y consideran que en el cáncer de mama de comienzo temprano las mutaciones de este último gen ocurren con menos frecuencia que las del BRCA1.

Tratamiento hormonal del cancer de mama

La Conferencia de St. Gallen del año 2001⁴⁹⁶ definió diferentes guías para el tratamiento adyuvante postoperatorio (ver tablas 47 y 48)

Tabla 47.- Categorías de riesgo para enfermas de cáncer de mama con ganglios negativos (axila negativa)

Categoría de riesgo	Respuesta a terapia endocrina	No respuesta a terapia endocrina
Bajo riesgo	RE y/o RP positivos, y las siguientes características: pT ≤ 2cm y G1 y edad ≥ 35 años	No aplicable
Alto riesgo	RE y/o RP positivos, y alguna de las siguientes características: pT > 2cm o G2-3 o edad < 35 años	RE y/o RP negativos

Tabla 48.- tratamiento adyuvante postoperatorio sistémico de acuerdo con al respuesta a la hormonoterapia

Grupos riesgo	Sí respuesta endocrina		No respuesta endocrina	
	Premenopausia	Postmenopausia	Premenopausia	Postmenopausia
Bajo riesgo (axila negativa)	TAM o nada	TAM o nada	No aplicable	No aplicable
Alto riesgo (axila negativa)	Bloqueo ovarico + TAM (si/no Qt) o Qt + TAM (si/no bloqueo ovarico) o TAM o bloqueo ovarico	TAM o Qt + TAM	Qt	Qt
Alto riesgo (axila positiva)	Qt + TAM (si/no bloqueo ovarico) o bloqueo ovárico + TAM (si/no Qt)	Qt + TAM o TAM	Qt	Qt

NOTA. TAM: Tamoxifeno; Qt: quimioterapia

Se buscan diferentes estrategias para reducir la acción de los estrógenos en el cáncer de mama⁴⁹⁷. Aproximadamente del 60 al 70% de los cánceres de mama tienen receptores para estrógenos y/o progesterona, y su estímulo acelera el progreso tumoral. Su bloqueo puede reducir la progresión y esta es la base teórica de la hormonoterapia en el cáncer de mama. Esta hormonoterapia se ha desarrollado en torno a dos vías de actuación: los moduladores selectivos del receptor de estrógenos (SERMs) y los inhibidores de la aromatasa.

Los SERMs utilizados han sido el Tamoxifeno y Raloxifeno, que al unirse al receptor de estrógenos inducen cambios en la conformación tridimensional del dímero generado, lo que conlleva la falta de respuesta génica habitual. Un tercer fármaco como el Fulvestrant facilita la degradación y regulación a la baja del receptor estrogénico.

Los inhibidores de la aromatasa disminuyen la síntesis de estrógenos a nivel periférico. El anastrozol es la molécula más utilizada dentro de este grupo y se utilizan en el tratamiento del cáncer de mama hormonosensible en mujeres postmenopáusicas y en el cáncer de mama avanzado.

Durante la etapa fértil la fuente principal de estrógenos es el ovario y en la menopausia la grasa a través de la metabolización de la androstendiona suprarrenal y en menor medida la testosterona ovárica. El bloqueo de este metabolismo reduce los niveles de estrógenos en el organismo. El anastrozol es un potente y selectivo no esteroideo inhibidor de la enzima aromatasa que controla la conversión a nivel de los tejidos (principalmente la grasa) de la androstendiona a estrona y de la testosterona a estradiol. También es capaz de inhibir la función aromatasa que pueden tener las células neoplásicas mamarias, aunque la importancia del papel generador de estrógenos por las células tumorales es desconocida. Reduce los niveles plasmáticos de estradiol sin afectar la formación de corticoesteroides ni aldosterona.

La aromatasa es una enzima de la subfamilia citocromo P450 codificada por el gen CYP19A1. Su expresión es muy alta en placenta y células de la granulosa durante el ciclo ovárico. Con menor intensidad se detecta en la grasa subcutánea, hígado, músculo, cerebro, glándula mamaria y células cancerígenas de mama. Los inhibidores de la aromatasa utilizados son los triazoles no esteroideos anastrozol y letrozol, y el esteroideo exemestrano.

La Asociación Americana de Oncología Clínica (ASCO) ha publicado en el año 2010 una guía de actuación centrada en la hormonoterapia adyuvante en enfermas con cáncer de mama con receptores hormonales positivos⁴⁹⁸. Esta guía valora los tratamientos con inhibidores de la aromatasa (en tratamientos primarios o secuenciales tras 2 ó 3 años de Tamoxifeno) o tratamientos extendidos (tras los 5 años de Tamoxifeno). La revisión sistemática basada en la evidencia, sugiere que la incorporación de los inhibidores de la aromatasa en la hormonoterapia del cáncer de mama, reduce la recurrencia de este cáncer comparando con la terapia con Tamoxifeno sola. El perfil de efectos adversos de ambos medicamentos es distinto, y esto debe influir a la hora de la elección del fármaco. Debe incorporarse en todas las hormonoterapias los inhibidores de la aromatasa, pero no está claro en qué momento. El resumen de estas recomendaciones se muestra en la tabla 49.

Tabla 49.- Recomendaciones de la ASCO 2010 para la hormonoterapia en la terapia para el cáncer de mama con receptores hormonales positivos

¿Qué tratamiento hormonal se debe utilizar?	Debe considerarse el uso de inhibidores de la aromatasa como terapia única, tras 2 ó 3 años del uso de Tamoxifeno o al finalizar los 5 años de uso de Tamoxifeno. No exceder en 5 años en el uso de inhibidores de la aromatasa
¿Qué grupo de paciente se beneficia más de los inhibidores de la aromatasa o del Tamoxifeno?	No lo sabemos. No hay evidencias sobre el uso de los inhibidores de la aromatasa en adyuvancia en el cáncer de mama en hombres, por lo que debe utilizarse Tamoxifeno ⁴⁹⁹ . Los polimorfismos en los alelos de la isoenzima CYP2D6 deberían seleccionar aquellas enfermas donde el Tamoxifeno no sería una hormonoterapia adecuada ⁵⁰⁰ . Debería valorarse los riesgos y beneficios en el uso concomitante del Tamoxifeno con drogas inhibitoras de la enzima CYP2D6 como el bupropion, paroxetina y fluoxetina, y las de menos poder inhibidor como son duloxetina y terbinafina
¿Cual es la hormonoterapia más adecuada para enfermas diagnosticadas de cáncer de mama en la etapa fértil o perimenopáusica?	Deben utilizar durante 5 años Tamoxifeno

Quimiopreención del cáncer de mama

Waters y colaboradores han establecido la prevalencia del uso de Tamoxifeno en quimiopreención del cancer de mama en las mujeres de Estados Unidos de Norteamérica⁵⁰¹. En su publicación de febrero del año 2010 informan que el 0,08% de las mujeres norteamericanas de 40 a 79 años de edad sin historia personal de cancer de mama utilizan Tamoxifeno como quimiopreención, una prevalencia baja.

La observación de una reducción de la incidencia de carcinoma mamario (CM) en la mama contralateral tras la administración de Tamoxifeno como tratamiento adyuvante en las mujeres diagnosticadas por esta enfermedad^{502,503,504}, llevó a la sospecha de que este fármaco podría resultar útil para la prevención del CM. Un metaanálisis⁵⁰⁵ publicado en 1992 demostró una mayor reducción del riesgo de CM contralateral cuanto más prolongado era el uso de Tamoxifeno.

En 1989 Fisher y cols.⁵⁰² demostraron que las enfermas con CM, ganglios axilares negativos y receptores estrogénicos positivos, tratadas con tumorectomía y posterior radioterapia seguida de Tamoxifeno, obtenían una reducción del 50% en la incidencia de CM contralateral. De aquí nació la idea que el National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project pusiera en marcha en 1992, el Breast Cancer Prevention Trial proyecto P-1¹⁶. Este ensayo clínico abrió una nueva dimensión en el tratamiento de esta enfermedad.

Factores pronósticos y predictivos en el cáncer de mama

Un factor pronóstico puede ser definido como aquel que en el momento del diagnóstico o tratamiento quirúrgico es capaz de proporcionar alguna información sobre la evolución del tumor. Los marcadores pronósticos en el CM tienen como objetivo determinar el comportamiento futuro de la enfermedad cancerosa y decidir en el postoperatorio inmediato qué casos han de recibir tratamiento adyuvante.

En 1993, la American Joint Committee on Cancer (AJCC) adoptó una serie de criterios para la definición de un factor pronóstico⁵¹³ que incluyen: significación estadística (es decir: $p < 0,05$), independencia (que retenga su valor pronóstico cuando se combine con otros factores) y que tenga relevancia clínica (un impacto importante en la precisión pronóstica).

Los factores pronósticos nos informan sobre la historia natural y la evolución de la enfermedad sin tratamiento. Los factores predictivos nos informan sobre la probabilidad de respuesta o resistencia tumoral a un tratamiento determinado. En la actualidad el estudio histopatológico del cáncer de mama incluye la valoración de factores de pronóstico clásicos (tamaño tumoral, grado histológico y estado de los ganglios linfáticos), junto con factores predictivos de respuesta al tratamiento (receptores hormonales y Her2-neu) y otros factores relacionados con la agresividad del tumor (invasión linfovascular e índice proliferativo).

Podemos clasificar los factores pronósticos y predictivos en el cáncer de mama según su utilidad clínica en: utilidad clínica demostrada, aquellos reconocidos pero en fase de validación clínica, y los recientemente introducidos y no validados, entre los que se encuentra el perfil genético

Tabla 50.- Factores pronósticos y predictivos del cáncer de mama⁵¹⁴

Utilidad demostrada en clínica. Importancia pronóstica comprobada	Dependientes del tumor: Ganglios axilares y Tamaño tumoral, Tipo y Grado histológico, Invasión vascular y linfática, Receptores hormonales y Oncogén HER2 Dependientes de la enferma: Edad
Reconocidos y pendientes de validar su utilidad clínica	Índice de proliferación celular: índice mitótico, Fase S, Ki67 (MIB1) p53 Angiogénesis Activador/inhibidor del plasminógeno: uPA, PAI1
Pendientes de validar	Células circulantes en sangre periférica Micrometástasis medulares Perfil genético

Componente intraductal extenso y Enfermedad de Paget

Sinn y cols.⁵⁰⁶ encuentran una asociación entre la presencia de componente intraductal extenso y metástasis axilares en tumores en estadios precoces pT1b lo que empeoraría la supervivencia de estas enfermas.

En la Enfermedad de Paget de la mama el pronóstico depende del tumor mamario asociado⁵⁰⁷. Las formas clínicas de la enfermedad de Paget sin tumor palpable tienen un buen pronóstico con supervivencias del 80-85 % a los 10 años. Cuando se asocian a tumor mamario palpable, el pronóstico está en relación principalmente con el tamaño tumoral y el grado de afectación axilar.

Afectación linfática axilar y tamaño tumoral

La afectación metastásica de los ganglios linfáticos de la axila (y su número) constituye el principal factor de riesgo de enfermedad sistémica posterior⁵⁰⁸.

Los ginecólogos dividen los ganglios linfáticos axilares en tres niveles (Niveles de Berg⁵⁰⁹) según su relación con el músculo pectoral menor. Galimberti y cols.⁵¹⁰ (1990) destacan la evidencia de que la diseminación metastásica del carcinoma mamario a los ganglios de la axila sigue una distribución regular y progresiva del primero al segundo y al tercer nivel, existiendo además una estrecha correlación entre el número de metástasis y la invasión de los niveles más altos. La probabilidad de metastatizar en niveles más altos aumenta a medida que lo hace el tamaño tumoral (tabla 51)

Tabla 51.- Distribución de las metástasis ganglionares, según niveles axilares de Berg, en relación al tamaño tumoral⁵¹⁰.

Tamaño tumoral	Nivel I	Niveles I y II	Niveles I, II y III	" Salto " de niveles	
T1 (< 2 cm)	64,8 %	16,7 %	16,5 %	2,0 %	n = 406 100 %
T2 (2 a 5 cm)	6,2 %	27,1 %	25,9 %	0,8 %	n = 394 100 %
T3 (> 5 cm)	25,6 %	30,8 %	43,6 %	0 %	n = 39 100 %
	n = 455 54,2 %	n = 187 22,3 %	n = 186 22,2 %	n = 11 1,3 %	

Aunque la mayoría de los sistemas de estadificación utilizan los 2 cm como el punto de corte entre cánceres pequeños (Estadio I del Sistema TNM) y grandes, existen diferencias en la supervivencia entre los subgrupos de tumores de menor tamaño. Así, Rosen y cols.⁵¹¹

siguieron durante 20 ó más años a una población de enfermas de CM con ganglios negativos y observaron que presentaron recurrencia y morían el 20% de las mujeres con tumores menores de 1 cm y el 30 % de las enfermas con tumores de 1 a 2 cm de diámetro. Los tumores pequeños asociados con axila positiva tienen mejor pronóstico que los tumores grandes con axila positiva.

Índice Pronóstico de Nottingham

El Índice Pronóstico de Nottingham (IPN) desarrollado por el grupo de Nottingham⁵¹² es una de las formas más simples de reagrupar los carcinomas de mama según los índices de supervivencia. Al estar basado en el tamaño del tumor, el grado histológico y el estado de los ganglios axilares, puede ser determinado en cualquier laboratorio de anatomía patológica (ver tabla 52).

Tabla 52.- Índice Pronóstico de Nottingham (IPN)⁵¹²

IPN = tamaño del tumor (cm) x 0,2 + grado del tumor (I a III) + axila (1: ganglios libres; 2: hasta tres ganglios con metástasis y 3: cuatro o más ganglios afectados)		
Pronóstico	Índice	Supervivencia a los 15 años
Bueno	<3,4	80%
Intermedio	3,41-5,41	42%
Malo	>5,41	13%

Para Schmitt y cols.⁵³⁸ (2000), si utilizamos este índice asociado a algunos de los factores predictivos como los receptores hormonales y el índice de proliferación podremos con facilidad estratificar las terapias en casos de carcinoma de mama, pudiéndonos ayudar de los resultados del c-erbB-2 y del p53 en términos predictivos (ver tabla 52).

Tabla 53.- Índice pronóstico de Nottingham (IPN) modificado por Schmitt⁵³⁸

Índice	Tratamiento adyuvante
<3,4	No precisa
3,41-5,41	Receptor estrogénico positivo: hormonoterapia Receptor estrogénico negativo: quimioterapia
>5,41	Receptor estrogénico positivo: hormonoterapia Receptor estrogénico negativo: quimioterapia

Estos factores pronósticos son coherentes con los definidos por la AJCC⁵¹³. Entre los factores predictivos⁵¹⁴ y también pronósticos los más importantes son los receptores hormonales y el Her-2/neu.

Receptores hormonales en el cáncer de mama

Las células cancerígenas de la mama pueden presentar receptores a estrógenos (RE) y/o progestágenos (RP). Su positividad se considera un factor pronóstico favorable y un factor predictivo positivo para la respuesta al tratamiento hormonal^{515,516,517}.

Los carcinomas infiltrantes de mama expresan RE en el 75 al 80% de los casos, y RP en el 50 al 60%. La coexpresión de ambos receptores en un tumor es un indicador de mayor probabilidad de respuesta al tratamiento hormonal y de mejor pronóstico^{518,519}.

En la reunión de consenso de Sant Gallen de 2007 se definieron tres categorías de respuesta hormonal⁵²⁰: altamente hormonosensibles (alta expresión de RE y RP en más del 50% de células), medianamente hormonosensibles (menor expresión de RE y RP, o no expresión de uno de ellos) y hormonorresistentes (negatividad de ambos RE y RP).

Her-2/neu (human epidermal receptor proteín-2) en el cáncer de mama

La sobreexpresión de la proteína Her-2/neu en la membrana de las células tumorales depende de la amplificación del gen, y ocurre en un 10-20% de los cánceres de mama⁵¹⁵. Su presencia indica peor pronóstico y peor respuesta al tratamiento con quimioterapia tipo CMF y hormonal con Tamoxifeno⁵²¹. La amplificación del gen HER2/neu se correlaciona con el número de ganglios positivos y es una variable pronóstica independiente para la determinación de la supervivencia global y el tiempo que transcurre hasta la recidiva en enfermos con ganglios positivos^{522,523}.

Las pacientes con sobreexpresión de la proteína Her-2/neu pueden beneficiarse de la terapia con anticuerpos anti-Her-2 (trastuzumab), tanto en estadios iniciales como en la enfermedad metastásica^{524,525}. Estudios del año 2008 indican que la administración de trastuzumab en adyuvancia reduce el riesgo de recidiva tumoral a la mitad y la mortalidad en una tercera parte, en los pacientes con cáncer de mama en fases iniciales⁵¹⁵. Es por ello que la determinación de Her-2/neu en las biopsias de cáncer de mama es esencial y obligatoria para la selección del tratamiento adecuado en cada caso⁵¹⁴.

Supervivencia

La Supervivencia Global a los 5 años se encuentra entorno al 70 y 75%. El predictor más potente de supervivencia en enfermas de cancer de mama es el estadio de la

enfermedad en el momento del diagnóstico⁵²⁶. Para el estadio I la Supervivencia Libre de Enfermedad a los 5 años es del 80 al 90%. En estadio II con afectación axilar la supervivencia disminuye a un 22 al 63%.

La Supervivencia Global a 10 años en estadios T1N0M0 es del 85% y en estadio T2N0M0 del 75%. Cuando existe compromiso ganglionar la supervivencia baja hasta el 40% y la mayoría de las recurrencias ocurrirán en los dos primeros años aunque pueden encontrarse recidivas tras 15 o 20 años del tratamiento⁵²⁷. La supervivencia Global a los 5 años en lesiones T3, o con afectación de la piel es de solamente 20 al 30%⁵²⁸.

La supervivencia según el número de ganglios linfáticos afectados se muestra en la tabla 54.

Tabla 54.- Supervivencia a los 5 años en enfermas de cáncer según el número de ganglios axilares afectados⁵²⁹

Número de ganglios afectados	Tasa de supervivencia	Tasa de recurrencia
0	72	19
2	62	40
3	59	43
4	52	44
6-10	41	63
11-15	29	72
16-20	29	75
>20	22	82

Las enfermas con cánceres de mama con receptores hormonales estrogénicos positivos tienen una mejor Supervivencia Global⁵³⁰. Las enfermas T1N0M0 con receptores estrogénicos positivos tienen una Supervivencia Global a 5 años del 90%.

Material y métodos

A.- PLANTEAMIENTO METODOLÓGICO:

1.- Tipo de estudio:

Esta investigación consiste en un estudio observacional de carácter prospectivo-retrospectivo y de tipo longitudinal.

Han sido intensamente investigadas durante un período máximo superior a los 20 años dos series de enfermas: una de ellas consta de **2436 enfermas diagnosticadas de cáncer de mama** (CM), en el Hospital Xeral del Complejo Hospitalario Universitario de Vigo, entre enero de 1974 y diciembre de 2009. La otra serie incluye **429 enfermas con de cáncer del cuerpo uterino** (417 cánceres de endometrio primario, 7 leiomiomas y 5 metástasis endometriales) diagnosticadas en el Complejo Hospitalario Universitario de Vigo, tanto en el Hospital Xeral como en el Hospital Meixoeiro, entre noviembre de 1984 y septiembre de 2010.

Hipótesis: Se parte de la base de que tanto el tejido endometrial como el mamario están sometidos al influjo hormonal ovárico (estrógenos y progesterona). Tanto el cáncer de mama como gran parte de la patología endometrial son hormonodependientes.

Formulamos como hipótesis nula que no existen diferencias en la co-morbilidad ginecológica (patología endometrial) entre diferentes grupos de enfermas de CM (según perfil: histológico; inmunohistoquímico, hormonal - pre/postmenopausia - y terapéutico).

La hipótesis alternativa es que la co-morbilidad endometrial está condicionada por alguna/s variable/s (histológicas, inmunohistoquímicas, hormonales y terapéuticas) asociadas al CM.

2.- Objetivos:

- Conocer el perfil, clínico, histológico e inmunohistoquímico de las series de enfermas de cáncer de mama y de cáncer de endometrio, así como su evolución clínica.
- Investigar la co-morbilidad ginecológica (patología endometrial) de las enfermas de cáncer de mama y su relación con el Tamoxifeno.
- Conocer si el cáncer de endometrio diagnosticado en las enfermas con CM tratadas con Tamoxifeno presenta un pronóstico similar o diferente al resto de las enfermas diagnosticadas de cáncer de endometrio y que no han tenido cáncer de mama.

B.- POBLACIÓN A ESTUDIAR:

1.- Criterios de inclusión: Enfermas de CM con diagnóstico histológico de carcinoma de mama y/o de cáncer de cuerpo uterino.

2.- Criterios de exclusión: Aquellas enfermas diagnosticadas de CM en el Hospital Xeral de Vigo, en las que no se hayamos podido realizar ningún tipo de seguimiento clínico posterior.

3.- Características: La población de enfermas de cáncer de mama (n= 2436) y las 429 enfermas con de cáncer del cuerpo uterino del presente estudio tienen su residencia habitual en la zona sur de Galicia.

C.- MUESTRA, MUESTREO Y MARCO DEL ESTUDIO.

1.- Tamaño y características de la muestra.

La muestra se compone 2436 enfermas de cáncer de mama (CM) diagnosticadas de CM entre enero de 1974 y diciembre de 2009 y de las 429 enfermas con de cáncer del cuerpo uterino diagnosticadas entre noviembre de 1984 y septiembre de 2010. A todas las enfermas de CM se las ha seguido de forma intensiva y prospectiva durante los años posteriores a su diagnóstico, y de manera retrospectiva hemos investigado su historial clínico previo al diagnóstico de CM: analizando sus historiales clínicos y/o con entrevistas personales.

2.- Tipo de muestreo y marco del estudio.

Hemos recogido todos los registros de CM del Servicio de Anatomía Patológica del Hospital Xeral-Ciés de Vigo, desde el 1 de enero de 1974 hasta el 31 de diciembre de 2009. Este primer paso nos proporcionó el diagnóstico histológico del tumor.

Desde hace años venimos revisando las historias clínicas, y en muchos casos entrevistamos a las propias enfermas para completar sus historiales clínicos. El seguimiento exhaustivo de las mismas se está llevando a cabo por un equipo multidisciplinar que incluye ginecólogos, cirujanos, oncólogos, radiólogos y médicos de atención primaria.

Además del Archivo General del Hospital, nos está siendo de gran utilidad el archivo informatizado del Servicio de Anatomía Patológica que nos permite recopilar de forma sencilla las biopsias y citologías ginecológicas previas y posteriores al diagnóstico del CM.

3.- CONFIDENCIALIDAD DE LOS DATOS Y MEDIDAS DE SEGURIDAD:

Los investigadores que contribuyeron a los Registros empleados en este trabajo de investigación mantienen y respetan los niveles de confidencialidad que tradicionalmente se aplica en la relación médico-enfermo; esta obligación se extiende, incluso después del fallecimiento de los enfermos incluidos en nuestras bases de datos. El ámbito de la confidencialidad se incluye no sólo a los datos identificables sobre las personas y los proveedores de datos, sino también a otros datos directa o indirectamente identificables, almacenados en nuestro Registro.

Las normas sobre confidencialidad siguen lo establecido en la Ley Orgánica 15/99 de 13/12/99 de Protección de Datos de carácter personal y en la Ley 14/2007, de 3 de Julio, de Investigación Biomédica.

Uno de los miembros del equipo investigador del Proyecto Agueda-Vigo Cáncer de Mama se asegura de que todas las personas que colaboran en estas bases de datos sean conscientes de la responsabilidad individual respecto a la confidencialidad y como medida de seguridad sólo esta persona dispone de copia informatizada de dichos Registros. El personal investigador que utiliza estas bases de datos es responsable de la confidencialidad de toda la información que se encuentre durante la búsqueda de datos.

4.- CALIDAD DE LOS DATOS

Los registros de cáncer requieren un tiempo de maduración. Se estima que se requieren varios años (entre 10 y 15) para declarar con confianza que un registro se halla en condiciones de monitorizar con precisión la situación epidemiológica del cáncer. En nuestro caso, el trabajo en equipo y la constancia con la que hemos mantenido estos registros desde 1987 hasta la actualidad, nos permiten garantizar la calidad de la información recogida desde múltiples fuentes.

D.- VARIABLES ESTUDIADAS.

1.- VARIABLES CLÍNICAS:

- **SEXO Y EDAD EN EL MOMENTO DEL DIAGNÓSTICO.**
- **LOCALIZACIÓN TUMORAL, LATERALIDAD, BILATERALIDAD Y MULTIFOCALIDAD / MULTICENTRICIDAD.**
- **ANTECEDENTES OBSTÉTRICO-GINECOLÓGICOS:** edad de la menarquia, nº de gestaciones, nº de partos a término, nº de abortos y edad en el parto del primer hijo.
- **GRUPO SANGUÍNEO.**
- **AGREGACIÓN FAMILIAR DE CÁNCER DE MAMA.** Debemos diferenciar entre Cáncer de Mama ESPORÁDICO, Cáncer de Mama FAMILIAR y Cáncer de Mama HEREDITARIO.

Existe un pequeño porcentaje de enfermas con un CM menos necesitado de la influencia de factores ambientales para su desarrollo, porque tienen un mayor trasfondo hereditario. En nuestra investigación hemos seguido los criterios propuestos por Cortizo y cols.⁵³¹ para definir el Cáncer de Mama Familiar y el Hereditario, los cuales pueden ser usados con sencillez para identificar a estas familias.

DEFINICIÓN DE CM HEREDITARIO⁵³²: Historia familiar de CM en 3 ó más parientes de primer o segundo grado (incluida la probando) en diferentes generaciones. En aquellas familias en las que los CM se concentran en la misma generación, solo se clasificaron como hereditarios si el CM de la probando correspondía a un CM bilateral y/o su edad de presentación era inferior o igual a 40 años.

DEFINICIÓN DE CM FAMILIAR⁵³³: Enfermas con CM con antecedentes familiares de CM que no se ajusten a la definición de CM Hereditario. En estos casos, los familiares tienen un riesgo excesivo (triple) de CM durante toda la vida comparados con la población sin antecedentes de CM.

DEFINICIÓN DE CM ESPORÁDICO: Enfermas con CM sin antecedentes familiares de CM.

DEFINICIÓN DE USO DE TAMOXIFENO: Enfermas con CM que llevan 6 meses o más a tratamiento adyuvante continuo con Tamoxifeno a cualquier dosis.

2.- VARIABLES HISTOPATOLÓGICAS:

VARIABLES ESPECÍFICAS DEL CÁNCER DE MAMA

- **TIPO HISTOLÓGICO:** El tipo histológico de los tumores malignos de la mama (Peter Rosen⁵³⁴ y Juan Rosai⁵³⁵) fue determinados en consonancia con los criterios expuestos por Fattaneh A. Tavassoli y Peter Devilee en la Clasificación Histológica de los Tumores de Mama y Órganos Genitales Femeninos, editada por la Organización Mundial de la Salud¹⁸².

- **GRADO DE DIFERENCIACIÓN DE LOS CÁNCERES DE MAMA:**

En los carcinomas de mama, seguimos el sistema más utilizado en la actualidad, que es el de Bloom-Richardson con la modificación de Nottingham introducida por Elston y Ellis⁵¹². Este sistema de gradación combina la evaluación arquitectural (formación de túbulo-glándulas), el grado de atipia nuclear y el recuento de figuras de mitosis. A cada uno de los conceptos se le asigna una puntuación de 1-2-3.

Formación tubular: (1: Túbulo en > del 75 % del tumor); (2: Túbulo en 10 % a 75 % del tumor) y (3: Túbulo en < del 10 % del tumor).

Pleomorfismo nuclear: (1: Núcleos con mínima variación en tamaño y forma); (2: Núcleos con moderada variación en tamaño y forma) y (3: Núcleos con marcada variación en tamaño y forma).

Contaje de mitosis por 10 campos de gran aumento⁵³⁶: Las mitosis deben contarse solamente en la periferia del tumor y se comenzó por el área mitóticamente más activa. La puntuación según el número de mitosis está en relación con el objetivo y el tamaño del campo visual, así como con el tipo de microscopio utilizado, en nuestro caso se utilizó un microscopio Olympus BX 40, con un objetivo (x 40), con un diámetro de campo de 0,65 mm y un área del campo de 0,17 mm²:

MICROSCOPIO	<i>Leitz Ortholux</i>	<i>Nikon Labophot</i>	<i>Leitz Diaplan</i>
Objetivo.	x 25	x 40	x 40
Diámetro del campo (mm)	0,59	0,44	0,63
Área del campo (mm²)	0,274	0,152	0,312
Contaje de mitosis			
1	0-9	0-5	0-11
2	10-19	6-10	12-22
3	> 20	>11	>23

El resultado final es una puntuación de 3-9 que nos da el grado histológico final siguiendo la siguiente relación:

Grado I	Bien diferenciado	3 a 5 puntos
Grado II	Moderadamente diferenciado	6 a 7 puntos
Grado III	Pobrementemente diferenciado	8 a 9 puntos

- **Presencia de Componente Intraductal Extenso** (CIE).

Se clasificó en dos grupos: ausente y presente. Se consideró presencia de componente intraductal extenso (CIE) cuando la presencia del componente intraductal in situ junto al tumor infiltrante representaba el 25 % ó más de la neoplasia maligna y en estos casos el carcinoma ductal in situ estaba presente en la periferia del tumor.

- **Presencia de Enfermedad de Paget del Pezón.**

Se consideró como positiva, la presencia de enfermedad de Paget del pezón, cuando la biopsia mostraba células de Paget dentro de la epidermis del pezón (Células grandes, redondas y con citoplasma pálido que se tiñe con PAS; con núcleos hiper cromáticos). Estas células, que se encuentran infiltrando la capa basal de la epidermis en la elongación de las crestas interpapilares y en el estrato espinoso, se observaron aisladas o en pequeñas agrupaciones en perdigonada.

- **Índice Pronóstico .**

Seguimos los parámetros definidos por el Grupo de Nottingham y modificado por Elston.

Tabla 52.- Índice Pronóstico de Nottingham (IPN)⁵¹²

IPN = tamaño del tumor (cm) x 0,2 + grado del tumor (I a III) + axila (1: ganglios libres; 2:hasta tres ganglios con metástasis y 3:cuatro o más ganglios afectados)		
Pronóstico	Índice	Supervivencia a los 15 años
Bueno	<3,4	80%
Intermedio	3,41-5,41	42%
Malo	>5,41	13%

VARIABLES ESPECÍFICAS DEL CÁNCER DE ENDOMETRIO

- **TIPO HISTOLÓGICO:** El tipo histológico de los tumores malignos del cuerpo uterino fue determinado en consonancia con los criterios expuestos por Fattaneh A. Tavassoli y Peter Devilee en la Clasificación Histológica de los Tumores de Mama y Órganos Genitales Femeninos, editada por la Organización Mundial de la Salud¹⁸².

- **GRADO DE DIFERENCIACIÓN DE LOS CÁNCERES DE ENDOMETRIO:**

En los cánceres endometriales, para el adenocarcinoma endometrial se usó la gradación tradicional estandarizada usada por la Federación Internacional de Ginecología Obstetricia (FIGO) con un sistema de tres niveles²⁶⁴. Hasta hace poco, esta gradación estaba basada solamente sobre rasgos arquitecturales, y hoy en día la arquitectura todavía sigue siendo el rasgo primario para la gradación (ver tabla 16).

Tabla 16.- Grado arquitectural del adenocarcinoma endometrial definido por la FIGO

GRADO ARQUITECTURAL	Características
1	Patrón sólido menor del 6% del tumor (la mayoría del tumor forma glándulas)
2	Patrón sólido en el 6 al 50% del tumor
3	Patrón sólido mayor del 50% del tumor

Para esta estimación es importante evitar las áreas de cambio escamoso o "morular" y evaluar solamente el componente glandular.

El sistema de gradación arquitectural ha sido útil, pero estudios recientes sugieren que la predicción de pronóstico pueda ser mejorada por la gradación nuclear. Consecuentemente, la FIGO modificó el sistema estándar de gradación arquitectural para incluir esas consideraciones^{265,266}.

Al igual que la gradación arquitectural, la gradación nuclear es de algún modo subjetiva (ver tabla 17).

Tabla 17.- Grado nuclear del adenocarcinoma endometrial definido por la FIGO

GRADO NUCLEAR	Características
1	Núcleo pequeño oval o alargado, relativamente uniforme, cromatina fina y dispersa, nucleolo pequeño, pocas mitosis
2	Rasgos entre grado 1 y 3
3	Núcleo agrandado, altamente pleomórfico, cromatina gruesa, macronucleolo prominente eosinófilo y muchas mitosis atípicas

La FIGO recomienda que la atipia nuclear notable (grado 3) inapropiada para el grado arquitectural, eleve un grado el grado arquitectural de los tumores grado I o grado II. Por ejemplo, un tumor con grado nuclear 2, pero grado arquitectural I aparecería al final como un grado FIGO de I, mientras un grado arquitectural I con grado nuclear 3 debería ser dado

finalmente como un grado FIGO II. Los adenocarcinomas con diferenciación escamosa son graduados de acuerdo al grado nuclear del componente glandular.

3.- VARIABLES DE ESTADIFICACION TNM (AJCC, 2003⁴⁴⁶):

VARIABLES ESPECÍFICAS DEL CÁNCER DE MAMA

- A. **Tamaño tumoral** (medición macro-microscópica del componente infiltrativo). En aquellos casos (< 5% de la serie total) que no disponíamos del tamaño por anatomía patológica se consideró el tamaño estimado por ecografía y/o otras técnicas de imagen (mamografía y RM).
- B. **Afectación metastásica axilar**: positiva ó negativa; número de ganglios linfáticos axilares disecados e infiltrados y pN.
- C. **Estadificación tumoral** pTNM.

VARIABLES ESPECÍFICAS DEL CÁNCER DE ENDOMETRIO

En el año 2009 y tras la valoración de expertos de la FIGO, se modificó la clasificación del cáncer de endometrio y se introdujo una diferenciada para los sarcomas uterinos que nunca antes se había realizado^{314,339,340}. Esta modificación endometrial viene dada por la supervivencia similar entre los estadios IAG1, IBG1, IAG2 y IBG2 de la clasificación del 1988, la menor agresividad del cáncer cuando solo es el epitelio cervical el afectado en la extensión del tumor, el diferente pronóstico según exista o no afectación linfática paraórtica y la no variación del estadio según tenga o no liquido peritoneal positivo para células tumorales³⁴¹ (ver tabla-23)

La FIGO ha definido la clasificación por estadios de los sarcomas uterinos en el año 2009³⁴² indicando que los carcinosarcomas deben ser estadiados como carcinomas de endometrio (ver tablas 24, 25 y 26).

Tabla 24.- Clasificación de la FIGO del año 2009 del cáncer de endometrio

ESTADIO (a cada uno hay que añadir el grado celular)	Afectación anatómica
I: LIMITADO AL CUERPO UTERINO. PUEDE AFECTAR A LAS GLÁNDULAS ENDOCERVICALES	IA: Afectación endometrial o miometrial sin sobrepasar su mitad interna
	IB: Afectación endometrial y miometrial igual o mayor de la mitad interna del miometrio, pero sin sobrepasar en cuerpo uterino
II: INVADE EL ESTROMA DEL CUELLO UTERINO, PERO NO SE EXTIENDE MAS ALLÁ DEL ÚTERO	
III: EXTENSIÓN FUERA DEL ÚTERO, PERO SIN AFECTAR A LA VEJIGA O INTESTINO	IIIA Afectación de serosa y/o anexos (directa o metástasis)
	IIIB Afecta vagina (directa o metastasis) o paramétrios
	IIIC1 ganglios pélvicos positivos
	IIIC2 ganglios paraórticos positivos estén o no afectados los pélvicos
IV: AFECTACIÓN DE LA MUCOSA DE LA VEJIGA O INTESTINO O METÁSTASIS A DISTANCIA	IVA: Afecta a la mucosa de la vejiga o intestino
	IVB metástasis a distancia incluyendo intraabdominales y/o ganglios inguinales
La citología peritoneal positiva se reporta separadamente pero no altera el estadio	

Tabla 25.- Clasificación de la FIGO 2009 para sarcomas del estroma endometrial y adenosarcomas

ESTADIO I: TUMOR LIMITADO AL ÚTERO	IA: tumor limitado al endometrio y/o endocervix sin invasión miometrial
	IB: infiltración miometrial de la mitad o menos
	IC: infiltración miometrial de mas de la mitad
ESTADIO II: EXTENSIÓN DEL TUMOR EN LA PELVIS	IIA: afectación de anexos uterinos
	IIIB: afectación de tejido extrauterino pélvico
ESTADIO III: EXTENSIÓN ABDOMINAL	IIIA: en un sitio
	IIIB: en más de un sitio
	IIIC: ganglios pélvicos y/o paraórticos positivos
ESTADIO IV	IVA: AFECTACIÓN DE VEJIGA Y/O RECTO
	IVB: metástasis a distancia

Tabla 26.- Clasificación de la FIGO 2009 para leiomiomas

ESTADIO I: TUMOR LIMITADO AL ÚTERO	IA: tamaño menor de 5 cm
	IB: tamaño mayor de 5 cm
ESTADIO II: EXTENSIÓN EN LA PELVIS	IIA: afectación de anexos uterinos
	IIB: afectación de tejido extrauterino pélvico
ESTADIO III: EXTENSIÓN ABDOMINAL	IIIA: en un sitio
	IIIB: en más de un sitio
	IIIC: ganglios pélvicos y/o paraórticos positivos
ESTADIO IV	IVA: afectación de vejiga y/o recto
	IVB: metástasis a distancia

4.- CLASIFICACIÓN DE LOS CÁNCERES DE MAMA EN SUBTIPOS MOLECULARES:

Fueron seleccionados en base a los perfiles de expresión inmunohistoquímicos. La clasificación molecular de los tumores se realizó mediante la estimación del porcentaje de células que mostraban una tinción característica, de acuerdo con la Tabla . En esta valoración sólo se ha tenido en cuenta sólo el componente infiltrante.

Tabla 55.- Clasificación de los CM en Subtipos Moleculares

SUBTIPO	MARCADORES INMUNOHISTOQUÍMICOS			
	RE	RPg	HER-2	Diferenciación basal
Luminal A	+	+	-	+/-
	+	-	-	
	-	+	-	
Luminal B	+	+	+	+/-
	+	-	+	
	-	+	-	
HER-2	-	-	+	+/-
Tipo Basal	-	-	-	+ (≥1)
"Triple" Negativo	-	-	-	-

INMUNOHISTOQUÍMICA DE LOS CÁNCERES DE MAMAS. ESTUDIO DE LOS PERFILES MOLECULARES:

Gracias a trabajos previos de nuestro grupo de investigación pudimos conocer el perfil de expresión inmunohistoquímico de 1025 (42 %) enfermas de la serie total de 2436 enfermas de cáncer de mama seguidas intensamente durante nuestro estudio y de las que conocíamos con fiabilidad su estado endometrial.

La generosa colaboración de todo el equipo de investigación de patología mamaria del IPATIMUP (Instituto de Patología Molecular de la Universidad de Oporto) y en especial a su Director, el Profesor F.C. Schmitt, nos permitió construir, con nuestras muestras de tejido en parafina, microarrays de tejidos (TAM) que facilitaron el análisis de la expresión de múltiples marcadores inmunohistoquímicos de una manera simultánea. Estudiamos mediante esta técnica muestras de tejido tumoral mamario (fijadas con formol y posteriormente conservadas en parafina) de 431 pacientes (de 28 a 96 años) diagnosticadas de CM infiltrante entre los años 1978 y 1992. Todos estos casos han sido cuidadosamente revisados por dos patólogos con especial dedicación a la patología mamaria, sobre secciones teñidas con hematoxilina-esosina (H&E).

Con estos tejidos neoplásicos, se construyeron 12 bloques de tissue microarrays (TMA) con un grosor de 0,06 mm. de diámetro (Manual Tissue Arrayer, Beecher Instruments Inc.). Previamente habíamos seleccionado áreas representativas del tumor mediante la visualización de la sección teñida con H&E de cada bloque de parafina donante. Al menos dos cilindros de tejido se obtuvieron de cada espécimen y se depositaron en el bloque recipiente de parafina. En cada bloque TMA se incluyeron además otros tejidos diferentes al mamario que nos sirvieron como controles.

Después de la construcción de los TAM, se cortaron secciones tisulares de 2·m del tumor y se adhirieron a láminas de cristal (Polysine TM, Menzel-Glasse, Germany), para poder realizar el estudio inmunohistoquímico. Una sección teñida con H&E de cada bloque de TMA fue revisada para confirmar la presencia de áreas morfológicamente representativas de las lesiones originales.

Para poder aplicar la clasificación molecular a todos los CM, se evaluó la expresión de los marcadores de CM más frecuentemente estudiados, utilizando los anticuerpos descritos en la tabla 56. El anticuerpo primario fue detectado utilizando un anticuerpo secundario con HRP polymer, el Envision Detection System (DAKO Cytomation Envision System HRP; DAKO

Corporation, Carpinteria, CA, USA) o un anticuerpo secundario biotinilado y complejo streptavidin-peroxidada de acuerdo con las instrucciones de los fabricantes; ambos métodos utilizando el DAB como cromógeno.

Tabla 56.- Anticuerpos utilizados en la tinción inmunohistoquímica de los Tissue Microarrays

Antígeno	Anticuerpos primarios				Buffer recuperador antígeno	Método detección
	Clon	Origen	Incubación tiempo (min)	Dilución		
ER	SP1	Neomarkers	30	1:200	Citrato	Envision DAKO
PgR	SP2	Neomarkers	30	1:300	Citrato	HRP-Polymer
HER2	CB11	Neomarkers	30	1:400	Citrato	Envision DAKO
CK5	XM26	Neomarkers	30	1:50	Citrato	Envision DAKO
EGFR	31G7	Zymed	60	1:100	Pepsina	HRP-Polymer
P-cadherin	C56	BD Transduction	60	1:50	Tris-EDTA	HRP-Polymer
CK14	NCL-L-LL002	Novocastra	60	1:400	Tris-EDTA	HRP-Polymer

La expresión de RE y RPg fue graduada midiendo su intensidad (Intensidad: 0 = negativa; 1 = débil; 2 = moderada; 3 = fuerte) y la extensión (Extensión: 0 = negativa; 1 = 1-10%; 2 = 11-20%; 3 = 21-30%; 4 = 31-40%; 5 = 41-50%; 6 = 51-60%; 7 = 61-70%; 8 = 71-80%; 9 = 81-90%; 10 = 91-100% de los núcleos teñidos). Los casos fueron considerados negativos si el score (intensidad+extensión era igual a tres), y positivos si el score (era mayor de tres).

La tinción HER2 fue graduada de acuerdo al score Dako, y los marcadores EGFR, P-cadherina, CK 14 y CK 5 fueron considerados positivos si al menos un 10% de las células tumorales estaban teñidas.

El resto de los CM de los que conocemos su perfil de expresión molecular (n = 594) se debe a series caracterizadas en otros proyectos previos de nuestro grupo de investigación (n = 150) o bien dentro de la propia actividad asistencial de rutina de nuestro hospital (n = 440).

De cada uno de los carcinomas estudiados se seleccionó un bloque de parafina para estudio inmunohistoquímico, procurando que incluyese neoplasia y tejido mamario sano.

Seguendo los pasos habituales y el método de estreptavidina peroxidasa se utilizaron los siguientes anticuerpos:

- **Receptor Estrogénico** (Novo Castra, clon SP1, dilución 1: 50).
- **Receptor de Progesterona** (Novo Castra, clon 1E2, dilución 1:50).
- **Proteína p53** (Novo Castra, clon DO-7, dilución 1: 50).
- **HER-2/neu** (Novo Castra, clon 4B5, dilución 1: 50).
- **Ki-67 (Mib-1)** (Master Diagnóstico, clon 30-9, dilución 1: 50).
- **E-cadherina** (Dako, clon NCH-38, dilución: 1:50).

La expresión de **Receptores de Estrógenos y de Progesterona** fue graduada por métodos inmunohistoquímicos, siguiendo para su cuantificación el sistema de cinco grados propuesto por Sannino y Shousa⁵³⁷ y recomendado por Schmitt y Ponsa⁵³⁸, que tiene en cuenta la *intensidad y el porcentaje de tinción*. En este sistema, la intensidad de marcaje está dividida en: 1 punto (moderada) y 2 puntos (fuerte). El porcentaje de células tumorales marcadas se valora en: *1 punto* (Si las células marcadas son ocasionales o hasta 1/3), *2 puntos* (Si las células marcadas son hasta 2/3) y *3 puntos* (Si las células marcadas son más de 2/3). Siguiendo este sistema, aunque tenga sus limitaciones, hemos considerado:

Negativo	No se observan células tumorales marcadas
Positivo +	Presencia de células ocasionales marcadas
Positivo ++	Grado 1 = Porcentaje (1) x Intensidad (1) Hasta 1/3 de células marcadas con intensidad moderada
Positivo +++	Grado 2 a 4 = 2 x 1, 2 x 2 ó 3 x 1. Hasta 2/3 de células marcadas con intensidad moderada o fuerte, o intensidad moderada en más de 2/3.
Positivo ++++	Grado 6 = 3 x 2. Tinción de intensidad fuerte en más de 2/3.

Para Schmitt y cols.⁵³⁹ este método ha demostrado la siguiente equivalencia:

Método bioquímico	Método inmunohistoquímico
Recep. Hormonales NEGATIVOS	Todos los casos negativos o positivos (+).
Recep. Hormonales POSITIVOS	El 80 % de los casos positivos (+++) Casi el 100% de los casos positivos (++++)

Los casos positivos (++) son los que ofrecen mayor discordancia, pero estos casos son infrecuentes.

Para la valoración de la *expresión p53* se siguió un sistema idéntico al descrito para los receptores hormonales⁵⁴⁰.

índice proliferativo bajo	Menos del 10 %
índice proliferativo moderado	Entre el 11 y el 20 %
índice proliferativo alto	Mayor del 20 %

Para la valoración del *índice de proliferación*, hemos decidido escoger como puntos de corte para el anticuerpo monoclonal **Ki-67 (MIB-1)**⁵⁴¹:

La *determinación de la expresión de HER-2/neu (c-erbB-2)* por inmunohistoquímica presenta una gran ventaja sobre el estudio de productos de otros genes, ya que en la casi totalidad de los casos en que existe una tinción de membrana para el HER-2 está asociada a una amplificación real del gen demostrado por técnicas de biología molecular⁵¹⁵. El HER2 solo se consideró POSITIVO, cuando la tinción (moderada o intensa: +++) de la membrana era positiva en más del 80 % de las células neoplásicas.

Sólo en aquellos casos que fueron considerados como dudosos (++) se realizaron estudios mediante *técnicas de hibridación "in situ" fluorescente (FISH)* empleando sondas específicas para el gen ERBB-2 (17q12-21) y para el centrómero del cromosoma 17 (D17Z1). Se realizó un recuento de señales sobre al menos 20 núcleos interfásicos en las áreas de carcinoma infiltrante. Se consideró que el gen está amplificado si la ratio media ERBB-2/Media D17Z1 fue > 2,2.

La *expresión de CK 5* fue considerada positiva si al menos un 10% de las células tumorales estaban teñidas.

En un pequeño porcentaje de casos, diagnosticados recientemente (2008 y 2009), la inmunotinción comenzó a ser valorada mediante el VIAS (Sistema de Análisis de Imagen de Ventana).

5.- VARIABLES “CURVAS DE SUPERVIVENCIA”:

Para optimizar el seguimiento, y así perder el menor número de casos posible, nos hemos ayudado de la:

- Creación de un **REGISTRO DE ESQUELAS** que hemos informatizado y mantenemos actualizado desde 1974 hasta la actualidad. En nuestro medio no existen registros públicos de este tipo a los que pudiésemos tener acceso.
- En nuestra base de datos, figura el **MÉDICO DE FAMILIA** de cada una de las enfermas. Cuando nos fue necesario, contactamos personalmente con los médicos de atención primaria para completar datos clínicos del seguimiento.
- En un porcentaje significativo de enfermas que habían fallecido hemos tenido acceso y revisado la **HISTORIA CLÍNICA ELECTRÓNICA Y/O EN PAPEL** del propio Centro de Salud. Por supuesto, además de revisar la propia **HISTORIA DEL HOSPITAL**.
- En aquellos casos en los que hubo cambios en la domiciliación, en el número de teléfono, fallos en la identificación de las enfermas en los registros, agravados cuando ésta había fallecido, fueron solucionados mediante **CONSULTA TELEFÓNICA A ALGÚN FAMILIAR** directo localizado a través de nuestro registro de esquelas, preguntando a los vecinos de la última dirección conocida o consultando los archivos de otros hospitales de la zona (Hospital do Meixoeiro y Centro Médico POVISA). En último término consultamos el registro de las empresas funerarias de la localidad.
- Nos está siendo muy útil revisar todos los **RESULTADOS DE LAS CITOLOGÍAS Y/O BIOPSIAS GINECOLÓGICAS** que llevan a cabo todas las enfermas de CM en el contexto de las revisiones oncológicas. Esto se ha hecho de manera prospectiva desde 1989 al revisar periódicamente los historiales clínicos. Posteriormente, y ya de una manera sistemática y protocolizada, las citotécnicas de anatomía patológica del Hospital Xeral de Vigo vienen colaborando – generosa y desinteresadamente – facilitando esta información - casi de manera automática- lo que nos permite registrar en nuestra base de datos cualquier hallazgo patológico en relación con el endometrio. Esta colaboración tan valiosa la venimos manteniendo activa desde hace más de una década.

VARIABLES ESPECÍFICAS DEL CÁNCER DE MAMA

- **Supervivencia global del CM.**

Las curvas analizadas en relación con la serie de CM fue la **SUPERVIVENCIA GLOBAL PARA EL CÁNCER DE MAMA**. En las diferentes curvas analizadas, el tamaño de la muestra (siempre superior a las 1000 enfermas) lo consideramos suficiente para excluir la existencia de efectos de relevancia pronóstica.

Se consideró el tiempo de vida de la enferma desde que entró en el estudio (fecha del diagnóstico anatomopatológico) hasta la fecha en que la enferma fallece, de forma que no se distinguió entre muertes por cáncer de mama y muertes por otras causas. En aquellos casos en los que la enferma continuaba viva, se registró la fecha del último control clínico en el que se tuviese constancia del estado de la misma. Dejamos constancia, de que más del 95 % de las 2436 enfermas incluidas en este estudio han podido ser monitorizadas - desde el momento del diagnóstico – hasta Septiembre de 2010, de una manera muy intensa y exhaustiva. Los resultados se comunicaron con los intervalos de confianza además de los niveles de significación estadística.

VARIABLES ESPECÍFICAS DEL CÁNCER DE ENDOMETRIO

- **Supervivencia libre de enfermedad del Cáncer de Cuerpo Uterino.**

Tiempo durante el cual la paciente está libre de cualquier evidencia de enfermedad (local y/o sistémica). La supervivencia libre de enfermedad también conocida como "Intervalo libre", está dirigida a las enfermas sometidas a un tratamiento radical de inicio, en este caso la histerectomía (y/o radioterapia) y se acaba en el momento en el que aparece la primera recaída local y/o sistémica. El diagnóstico de la recaída debe cumplir uno ó más de los siguientes requisitos:

- Confirmación por histología o citología.
- Progresión de una lesión que previamente se consideró sospechosa.
- Respuesta de la lesión a un tratamiento (no posibilidad de confirmación y alta sospecha pueden indicar un tratamiento).
- Parámetros radiológicos en lesiones inaccesibles.

6.- VARIABLES “NEOPLASIAS MALIGNAS MÚLTIPLES”

Para la codificación de tumores múltiples, hemos seguido las reglas de la AIRC (Agencia Internacional de Registros de Cáncer) para la codificación de tumores múltiples⁵⁴²:

PRIMERA.- El reconocimiento de la existencia de 2 ó más tumores múltiples primarios no depende del tiempo transcurrido entre la aparición de los mismos.

SEGUNDA.- Un cáncer primario es aquél que se origina en una localización primaria o tejido y no es una extensión, recidiva o metástasis.

TERCERA.- Solamente se reconocerá un tumor en cada órgano o par de órganos o tejidos. Para los tumores cuya localización está de acuerdo con la primera edición de la CIE-O o la CIE-9 un órgano o tejido esta definido por la categoría de tres caracteres del código topográfico. La CIE-10 y la segunda y tercera edición de la CIE-O tienen un conjunto más detallado de códigos topográficos. Las localizaciones englobadas en algunos grupos de códigos se consideran como un órgano individual para la definición de tumores múltiples. Los tumores multifocales (es decir, masas aparentemente discretas sin continuidad con otros tumores primarios dentro del mismo órgano o tejido primario como, por ejemplo, la vejiga urinaria) se cuentan como un solo tumor. El cáncer de la piel es un problema especial porque el mismo individuo puede tener muchas de esas neoplasias en el curso de su vida. La regla para el cálculo de incidencia establece que solo el primer tumor de un tipo histológico definido, en cualquier parte de la piel, se cuenta como un incidente de cáncer a menos que, por ejemplo, uno de ellos fuera un melanoma maligno y el otro un carcinoma basocelular.

CUARTA.- La regla 3 no se aplica en dos circunstancias: Para cánceres sistémicos o multicéntricos que potencialmente comprometen varios órganos separados, se incluyen cuatro grupos histológicos: linfomas, leucemias, sarcoma de Kaposi y mesotelioma. Ellos se cuentan solamente una vez en cada individuo. Otras histologías específicas se considera que son diferentes para el propósito de definir tumores múltiples (Carcinomas epidermoides, basocelulares, adenocarcinomas, otros carcinomas especificados, sarcomas y tumores de tejidos blandos y otros tipos de cáncer especificados). Por lo tanto, un tumor que aparece en el mismo órgano, pero con histología diferente, se considera como un nuevo tumor. Los grupos (carcinomas no especificados) comprenden tumores

que todavía no han sido tipificados histológicamente en forma satisfactoria y, por lo tanto, no se pueden distinguir de otros grupos.

E-. EVALUACIÓN ESTADÍSTICA DE LOS RESULTADOS

Los datos obtenidos en este estudio se introdujeron en una base elaborada en el programa Microsoft Excel. El análisis y tratamiento estadístico de los datos se realizó mediante el paquete informático SPSS (Statistical Package for the Social Sciences Inc., Chicago, Illinois, USA) versión 15.0 para windows, con licencia de la Facultad de Informática de la Universidad de La Coruña.

El estudio estadístico comprendió tres aspectos. Un primer apartado descriptivo, un segundo apartado centrado en la estadística comparativa y un tercero, dedicado al análisis de supervivencia y la aparición de metástasis o recidiva tumoral.

En el *apartado descriptivo* se realizó un análisis de la distribución de frecuencias en el caso de variables cualitativas, y se realizó el estudio sobre las medidas de posición central y dispersión en el tratamiento de las variables cuantitativas

La *comparación entre variables cualitativas* se realizó mediante el *test del chi-cuadrado*; cuando los casos esperados fueron menor que 5, se aplicó el *test exacto de Fisher* si tabla era de 2x2 ó la *corrección de Yates* en tablas de más de 2x2.

La *comparación entre variables cuantitativas*, previa verificación de normalidad mediante prueba de Kolmogórov-Smirnov, mediante el test *t-Student* si la variable categórica es dicotómica o el *test ANOVA* (análisis de la varianza) en caso de presentar más categorías. Para la prueba de homogeneidad de las varianzas utilizamos el estadístico de Levene. En caso de que $p > 0,05$ asumíamos varianzas iguales, aplicando entonces el Test de Bonferroni. En caso contrario, no asumiendo varianzas iguales ($p < 0,05$) aplicamos el test T2 de Tamhane. La comparación entre *variables continuas* se realizó mediante el *test de correlación de Pearson*.

El primer paso para determinar la función de supervivencia fue el cálculo del tiempo de supervivencia de todas las enfermas. Con estos datos se pudo confeccionar las curvas de supervivencia. Como las mujeres con Cáncer de Mama y/o Cáncer de cuerpo Uterino entraron en el estudio en distintos momentos, otras fallecieron y otras continúan vivas

cuando se hace el análisis final del estudio, el tiempo de observación de cada una de ellas es distinto.

El método que hemos seguido para estimar la función de supervivencia $S(t)$ y obtener la probabilidad de sobrevivir a lo largo del tiempo dependiendo de cada una de las variables estudiadas, fue el **Método del producto límite de Kaplan-Meier**, útil para cualquier número de enfermos. Este método al igual que el método actuarial o tabla de vida, utiliza el concepto de probabilidad condicionada, esto es, se agrupa el tiempo en intervalos (en nuestro caso en meses) y tomando uno de ellos, los cálculos de la supervivencia miden la probabilidad de que habiendo llegado vivo al final de uno de esos intervalos de tiempo, sobreviva al final del siguiente, lo cual depende a su vez de la probabilidad del haber llegado vivo al comienzo de dicho intervalo.

Posteriormente, para detectar las diferencias entre las curvas de supervivencia según las variables analizadas hemos utilizado el **test de log rank**.

El test de log rank se basa en la asignación a los casos del estudio de unas puntuaciones dependientes del logaritmo de la función de supervivencia. Para ello utilizamos el programa estadístico informático SPSS.15, quien de forma automática confecciona una tabla que recoge los datos necesarios para el cálculo de un valor estadístico, que bajo la hipótesis de diferencia nula se demuestra que se distribuye según una ley normal tipificada. Una vez obtenido, bastará con comprobar que es mayor de 1,96 para rechazar la hipótesis nula y poder afirmar, por tanto, que ambos grupos se comportan de una forma significativamente distinta ($p < 0,05$).

Para que nuestros resultados fueran lo más rigurosos posibles, hemos logrado hacer un seguimiento exhaustivo de todas las enfermas incluidas en la cohorte original (2436 cánceres de mama y 429 cánceres de cuerpo uterino).

Hemos tratado de evitar los sesgos más habituales en los estudios pronósticos:

1. **SESGO DE AGRUPAMIENTO.**- Mediante el diseño y el análisis de los resultados hemos tratado de evitar que existan variables que se asocien a la aparición del evento (recidiva y/o exitus). En algunos casos, eliminando los carcinomas in situ, conseguimos hacer la serie más homogénea.
2. **SESGO DE MIGRACIÓN.**- Las pérdidas (censuras) en el seguimiento son aleatorias, sin relación con ninguna variable pronóstica.

3. SESGO DE MEDICION.- En estudios como el nuestro, sobre cáncer de mama y/o endometrio, este sesgo es mínimo y sólo suele afectar a la supervivencia libre de enfermedad. Pero en relación a esto: se realizaron los mismos esfuerzos diagnósticos en todas las enfermas en quienes se sospechaba una posible recidiva local o sistémica, dado que fueron atendidas en los mismos departamentos hospitalarios (Complejo Hospitalario Universitario de Vigo).
4. FENÓMENO DE WILL ROGERS. Este sesgo pudo evitarse parcialmente, ya que todas las enfermas fueron tratadas en el mismo hospital. Aunque para los análisis realizados en nuestra Tesis este fenómeno de Will Rogers carece de significación estadística, si debemos señalar que, el mero hecho de que todas las enfermas fueron diagnosticadas y tratadas durante un período tan largo (enero de 1974 a septiembre de 2010) - podría considerarse como una cohorte histórica -, ya que ha habido medios diagnósticos y/o tratamientos sustancialmente diferentes a lo largo de estos 36 años.

F.- ESTRUCTURA DEL TRABAJO Y TRATAMIENTO DE LA BIBLIOGRAFÍA

La estructura completa de esta tesis doctoral, redacción y edición, obedecen a lo recomendado para tesis doctorales en medicina⁵⁴³. La bibliografía utilizada para la presente investigación procede de los archivos de las Bibliotecas del Complejo Hospitalario Universitario de Vigo, Facultad de Medicina de Santiago, del IPATIMUP (Oporto) y del SERGAS. Así mismo se consultó el Medline (PubMed) a través de Internet.

La bibliografía se clasificó por orden de aparición en el texto, siguiendo las normas actualizadas del grupo de Vancouver.

Resultados del estudio

- A.- CÁNCER DE MAMA**
- B.- PATOLOGÍA ENDOMETRIAL EN LAS 2436 ENFERMAS CON CÁNCER DE MAMA**
- C.- CÁNCER DE ENDOMETRIO**
- D.- RELACIÓN ENTRE LOS CÁNCERES DE MAMA Y DE CUERPO UTERINO**
- E.- ESTUDIO HISTEROSCÓPICO**

A.- CÁNCER DE MAMA

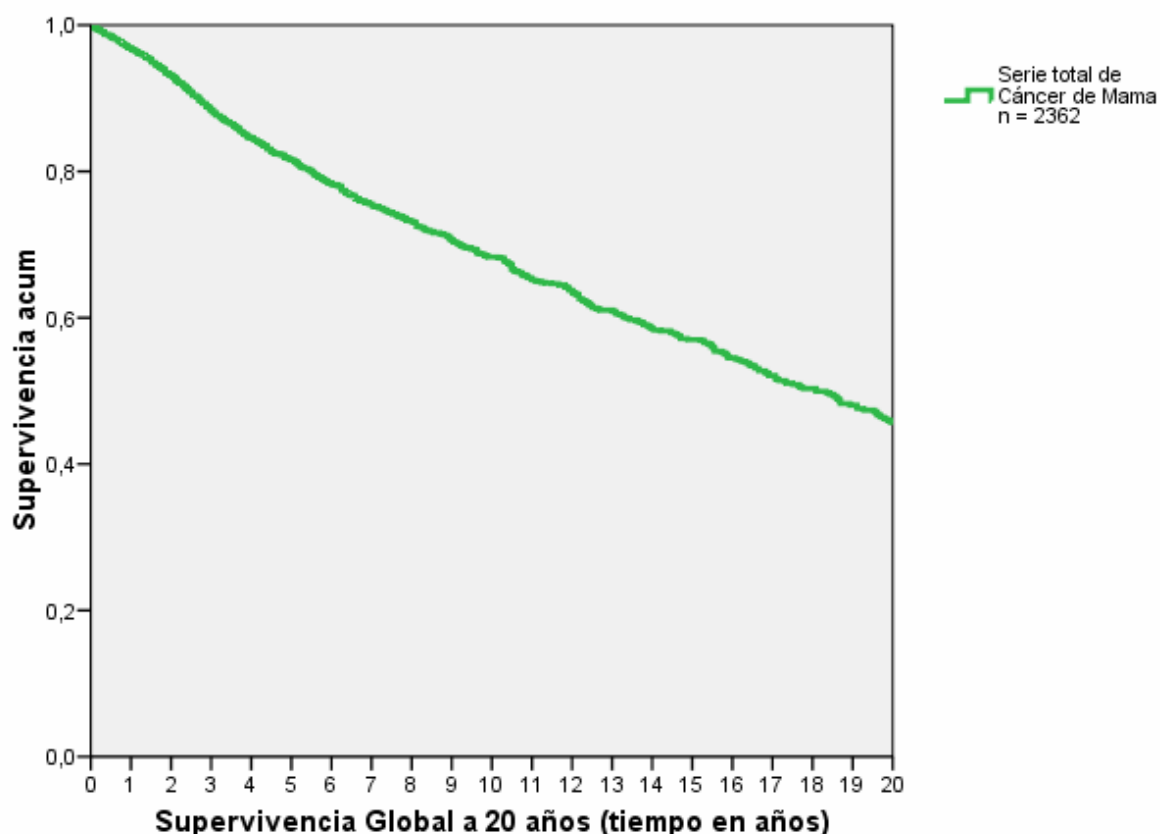
SERIE GLOBAL DE 2436 ENFERMAS

**Todas las enfermas de CM incluyen
seguimiento de la patología endometrial**

CANCER DE MAMA. SERIE GLOBAL DE ENFERMAS

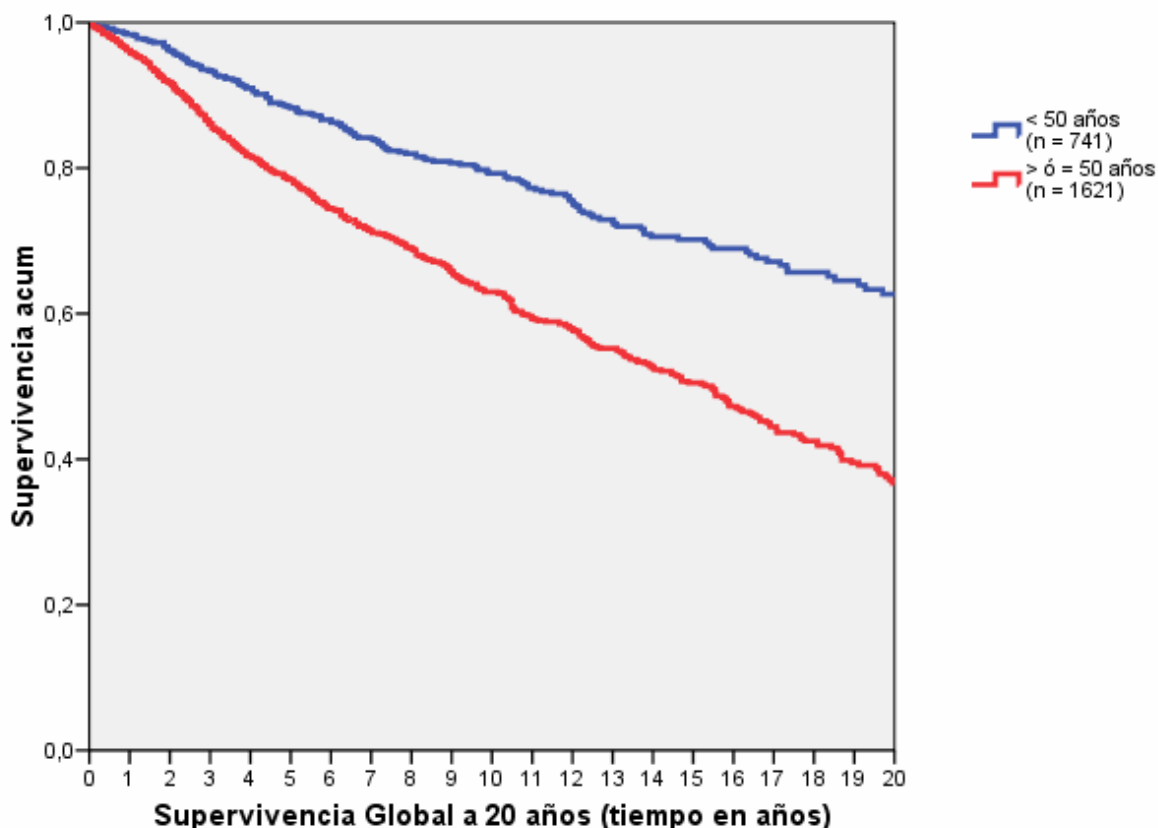
Todas las enfermas de CM incluyen seguimiento de la patología endometrial

Serie total de Cáncer de Mama



SERIE TOTAL DE CÁNCERES DE MAMA Hospital Xeral							
Supervivencia Global a:	Nº total	Media (meses)	IC 95%		Nº de eventos	Censurado	
			inf	sup		Nº	Porcentaje
5 AÑOS	2362	54,4	53,8	55,0	380	1982	83,9%
10 AÑOS		99,1	97,5	100,7	579	1783	75,5%
15 AÑOS		136,4	133,7	139,2	692	1670	70,7%
20 AÑOS		167,2	163,2	171,3	755	1607	68,0%
Curva A1.- Curva de SUPERVIVENCIA GLOBAL a 20 AÑOS							

**Serie de CM por grupos de edad
(< 50 años versus > ó = 50 años)**



Curva A2.- Curva de supervivencia global a 10 AÑOS y a 20 AÑOS de las series de CM con menos de 50 años y CM con 50 o más años de edad

Supervivencia global según edad del diagnostico del CM					
A LOS 10 AÑOS		Nº total	Nº de eventos	Censurado	
				Nº	Porcentaje
< 50 años		741	122	619	83,5%
≥ 50 años		1621	457	1164	71,8%
Log Rank (Mantel-Cox)		Chi-cuadrado 47,595 gl 1		p = 0,000	
A LOS 20 AÑOS		Nº total	Nº de eventos	Censurado	
				Nº	Porcentaje
< 50 años		741	168	573	77,3%
≥ 50 años		1621	587	1034	63,8%
Log Rank (Mantel-Cox)		Chi-cuadrado 66,433 gl 1		p = 0,000	

Tabla A1.- Distribución por décadas de los casos seleccionados para el estudio. Serie de 2436 CM

DÉCADA 70s	DÉCADA 80s	DÉCADA 90s	DÉCADA 2000s
46 CM (1,9 %)	406 CM (16,7 %)	819 CM (33,7 %)	1165 CM (47,8 %)

Tabla A2.- Número de enfermas de CM incluidas en el estudio según el año de seguimiento. Serie de 2436 CM

SEGUIMIENTO EN AÑOS	1 año	2 años	3 años	4 años	5 años	6 años	7 años	8 años	9 años	10 años
Nº de enfermas de cáncer de mama	2436	2255	2033	1838	1686	1552	1426	1317	1203	1108
SEGUIMIENTO EN AÑOS	11 años	12 años	13 años	14 años	15 años	16 años	17 años	18 años	19 años	20 años
Nº de enfermas de cáncer de mama	1011	918	839	763	683	621	580	532	492	454

Tabla A3.- Edad Media (D.S.) de las enfermas de la serie total de CM.

SERIE TOTAL	Edad Media (años)	Edad Mínimo	Edad Máxima	Desviación Típica
2436 CM	57,65 años	26 años	95 años	13,55 años

Tabla A4.- Proporción de enfermas de CM en grupos etarios (Punto de corte: 50 años).

SERIE TOTAL	< 50 años	≥ 50 años
2436 CM	31,6 % (n = 769)	68,4 % (n = 1667)

Tabla A5.- Grupo sanguíneo de las enfermas sobre muestreo aleatorio. Serie de 397 CM.

Grupo Sanguíneo	Número de casos (Serie de 397 CM)
O (+)	129 CM (32,5 %)
O (-)	24 CM (6,0 %)
A (+)	171 CM (43,1 %)
A (-)	33 CM (8,3 %)
B (+)	7 CM (1,8 %)
B (-)	19 CM (4,8 %)
AB (+)	11 CM (2,8 %)
AB (-)	3 CM (0,8 %)

Tabla A6.- Resumen de los datos sobre la historia obstétrica recogidos en la serie total de CM

HISTORIA OBSTÉTRICA	Número de casos estudiados	Media en años (D.S.)
Edad de la MENARQUIA	502 CM	13,69 años (1,80)
Número de GESTACIONES	579 CM	2,6 gestaciones (1,89)
Número de partos a término	579 CM	2,3 partos (1,65)
Número de ABORTOS	579 CM	0,3 abortos (0,76)
Edad en el parto (1er hijo)	327 CM	25,09 años (4,76)

Tabla A7.- Localización de los tumores de la serie total de CM.

SERIE TOTAL	MAMA DERECHA	MAMA IZQUIERDA
2158 CM	1036 CM 48 %	1122 CM 52 %

Tabla A8.- Bilateralidad de los tumores de la serie total de CM

SERIE TOTAL	CM UNILATERAL	CM BILATERAL
2436 CM	2158 CM 88,59 %	278 CM 11,41 %

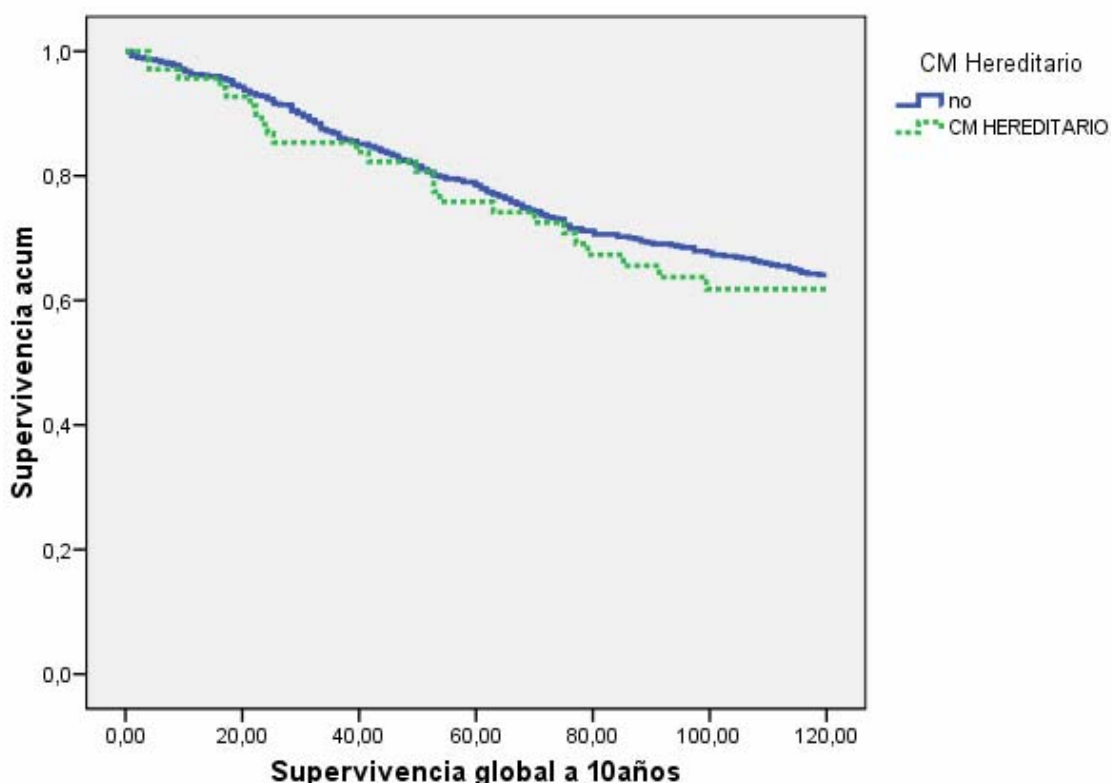
Tabla A9.- Localización anatómica del tumor en diferentes cuadrantes de la glándula mamaria de la serie total de 1843 CM

Cuadrante Súpero Interno 8,1 % (n = 150)	Unión Cuadrantes Superiores 10,1 % (n = 186)	Cuadrante Súpero Externo y prolongación axilar 31,3 % (n = 576)
Unión Cuadrantes Interno 3,1 % (n = 58)	Central o Subareolar 8,1 % (n = 149)	Unión Cuadrantes Externos 8,0 % (n = 148)
Cuadrante Inferior Interno 4,1 % (n = 75)	Unión Cuadrantes Inferiores 2,9 % (n = 54)	Cuadrante Inferior Externo 7,1 % (n = 130)
Difuso (2 ó más cuadrantes) 4,9 % (n = 90)		
Multifocal (mismo cuadrante) 5,9 % (n = 108)		
Multicéntrico (distinto cuadrante) 6,2 % (n = 115)		

Tabla A10.- Clasificación de los Cánceres de Mama según agregación familiar de cáncer de mama.

SERIE TOTAL	CÁNCER DE MAMA NO HEREDITARIO	CÁNCER DE MAMA HEREDITARIO
767 CM	697 CM (90,9 %)	70 CM (9,1 %)

CM Hereditario versus CM No Hereditario

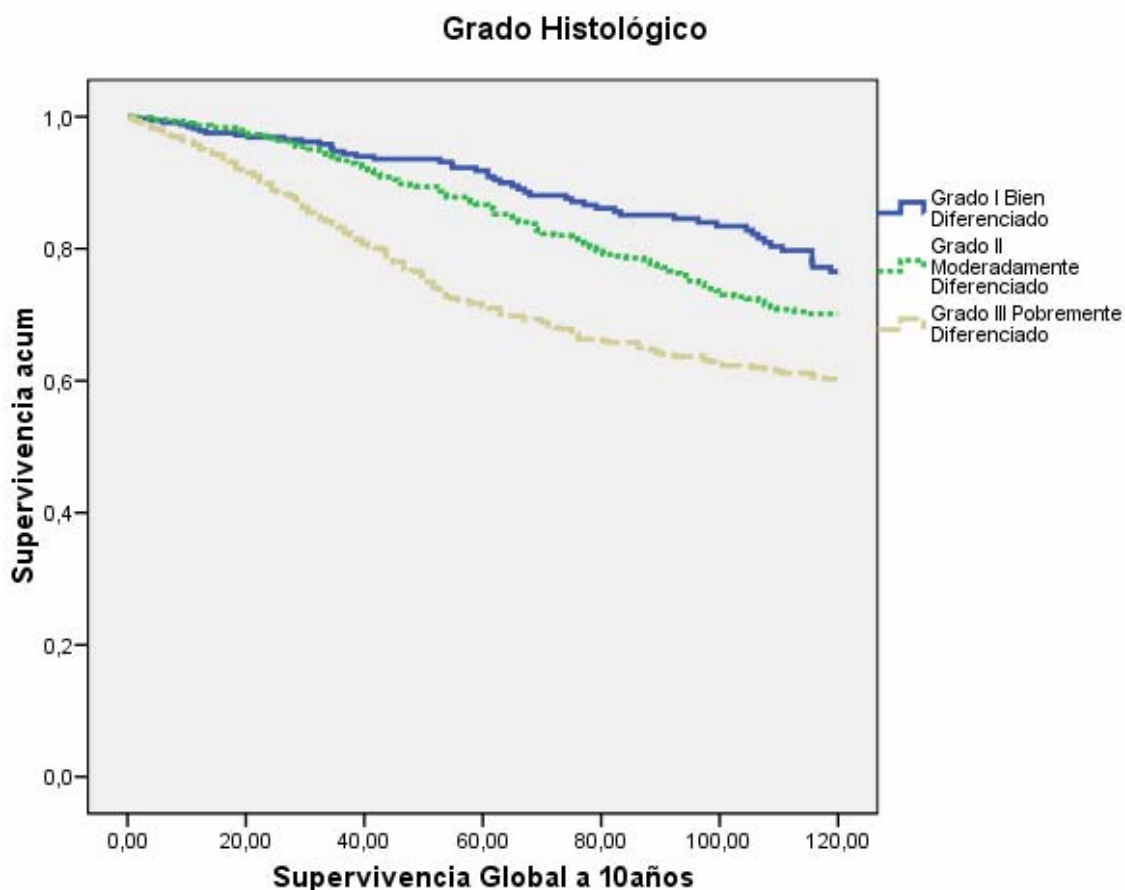


CM Hereditario	Nº total	Nº de eventos	Censurado	
			Nº	Porcentaje
no	678	212	466	68,7%
CM HEREDITARIO	70	24	46	65,7%
Global	748	236	512	68,4%
Log Rank (Mantel-Cox)		Chi-cuadrado 0,211 gl 1	p > 0,05	

Curva A3.- Curva de supervivencia global a 10 AÑOS según agregación familiar de CM (CM Hereditario versus CM No Hereditario).

Tabla A11.- Grado de diferenciación de Bloom-Richarson. Serie de 1636 CM.

GRADO DE DIFERENCIACIÓN BLOOM-RICHARDSON	Grado I BIEN DIFERENCIADO	Grado II MODERADAMENTE DIFERENCIADO	Grado III POBREMENTE DIFERENCIADO
1636 CM SERIE TOTAL	352 CM (21,5 %)	646 CM (39,5 %)	638 CM (39,0 %)



Grado de diferenciación de Bloom-Richarson	Nº total	Nº de eventos	Censurado	
			Nº	Porcentaje
Grado I Bien Diferenciado	336	51	285	84,8%
Grado II Moderadamente	633	128	505	79,8%
Grado III Pobrememente	624	192	432	69,2%
Global	1593	371	1222	76,7%
Log Rank (Mantel-Cox)		Chi-cuadrado 39,613 gl2	p < 0,05	

Curva A4.- Curva de supervivencia global a 10 AÑOS según el grado de diferenciación de Bloom-Richarson.

Tabla A12.- Grado de diferenciación de Bloom-Richarson: Diferenciación Tubular, Pleo-morfismo Nuclear y Actividad Mitótica. Serie de 879 CM.

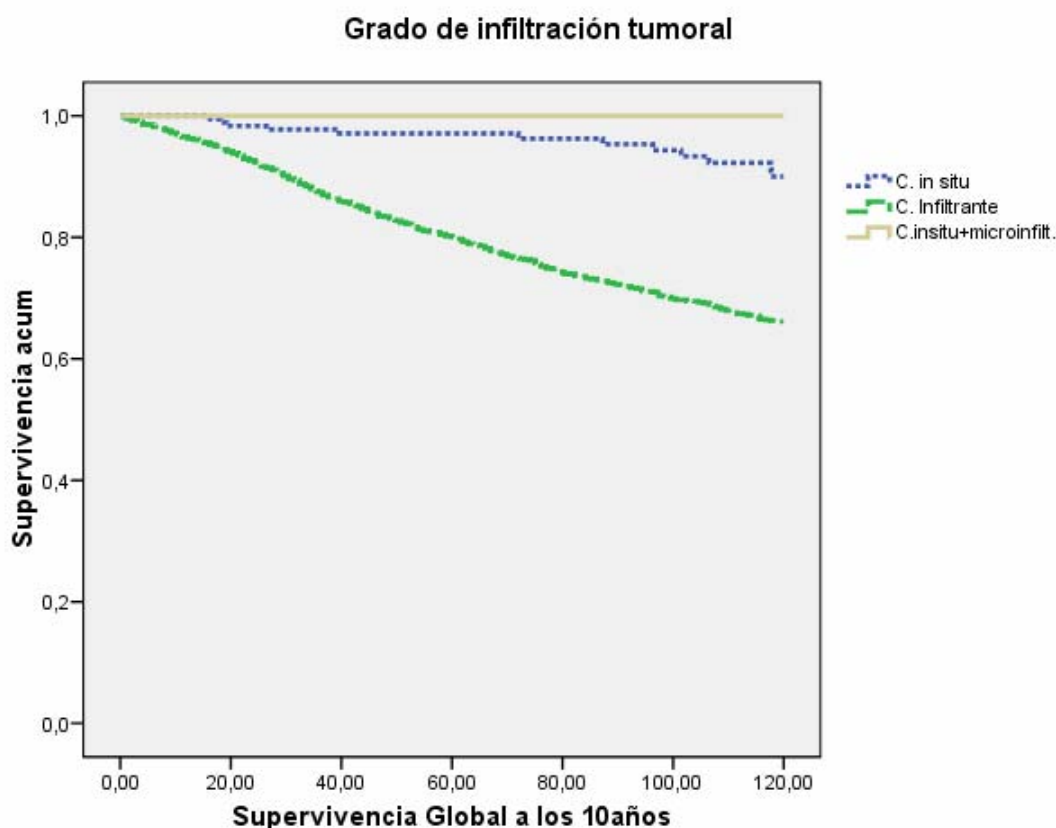
DIFERENCIACIÓN TUBULAR 879 CM SERIE TOTAL	I ≥ 75 %	II 10 -75 %	III < 10 %
	77 CM (8,8 %)	281 CM (32,0 %)	521 CM (59,3 %)

PLEOMORFISMO NUCLEAR 879 CM SERIE TOTAL	I MÍNIMO	II MODERADO	III MARCADO
	352 CM (21,5 %)	646 CM (39,5 %)	638 CM (39,0 %)

MITOSIS x 10 Campos Gran Aumento 879 CM SERIE TOTAL	I (0-5) x 10 CGA	II (6-10) x 10 CGA	III (> 11) x 10 CGA
	362 CM (41.2 %)	208 CM (23,7 %)	309 CM (35,2 %)

Tabla A13 Serie de 2424 según componente infiltrativo: In situ, In situ con microinfiltración y Carcinoma infiltrante.

SERIE TOTAL	CARCINOMA IN SITU	CARCINOMA IN SITU CON MICRO-INFILTRACIÓN	CARCINOMA INFILTRANTE
2424 CM	214 CM (8,8 %)	19 CM (0,8 %)	2191 CM (90,4 %)



Componente infiltrativo	Nº total	Nº de eventos	Censurado	
			Nº	Porcentaje
C. in situ	201	12	189	94,0%
C. Infiltrante	2133	565	1568	73,5%
In situ con microinfiltración	16	0	16	100,0%
Global	2350	577	1773	75,4%
Log Rank (Mantel-Cox)		Chi-cuadrado 37,918 gl 2	p < 0,05	

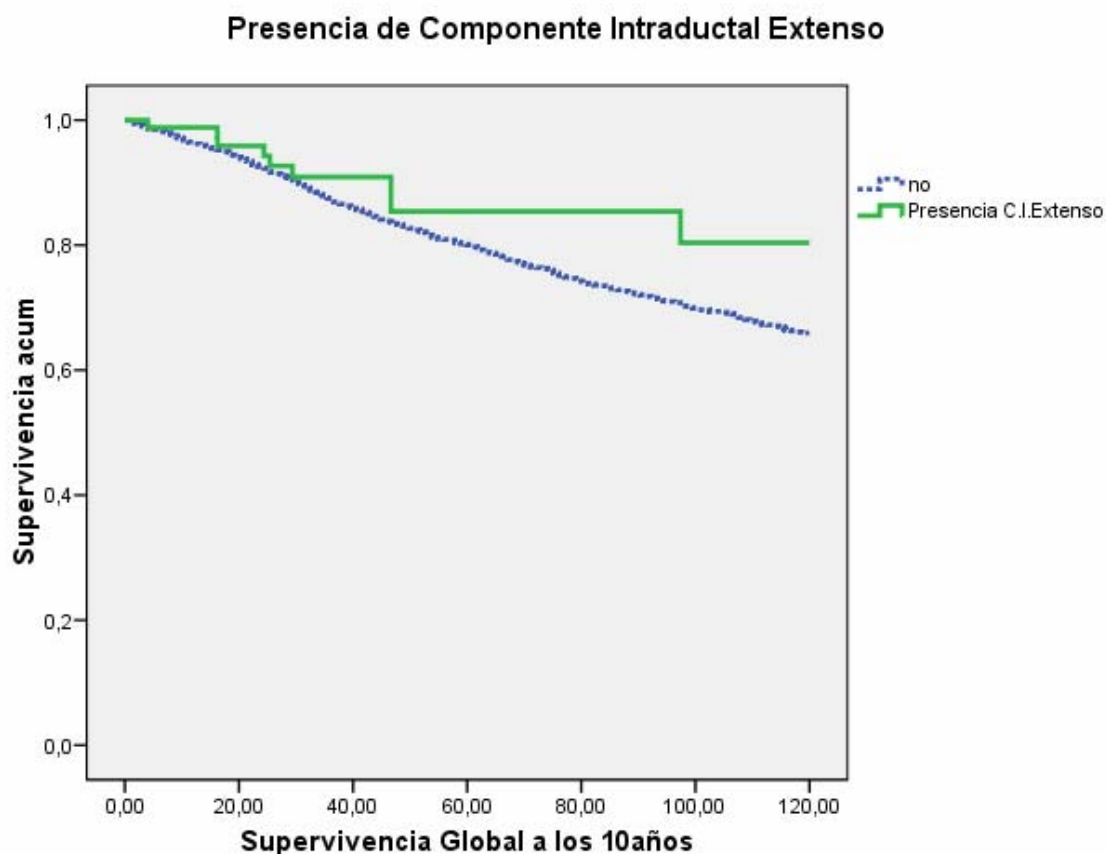
Curva A5.- Supervivencia global a los 10 años según componente infiltrativo: In situ, In situ con microinfiltración y Carcinoma infiltrante.

Tabla A14.- Clasificación en subtipos histológicos de la serie global de carcinomas mamarios (n = 2139 CM).

TIPO HISTOLÓGICO CARCINOMAS INFILTRANTES	Número de casos (Porcentaje)	
C. Ductal Infiltrante NOS	1737 CM	(81,2 %)
C. Lobulillar Infiltrante	174 CM	(8,1 %)
C. Mucinoso (Coloide)	38 CM	(1,8 %)
C. Inflamatorio	28 CM	(1,3 %)
C. Tubular	23 CM	(1,1 %)
C. Medular	22 CM	(1,0 %)
C. Apocrino	18 CM	(0,8 %)
C. Metaplásico	15 CM	(0,7 %)
C. Medular Atípico	14 CM	(0,7 %)
C. Papilar Infiltrante	12 CM	(0,6 %)
C. Micropapilar Infiltrante	10 CM	(0,5 %)
C. Mucinoso Mixto	8 CM	(0,4 %)
C. Neuroendocrino	8 CM	(0,4 %)
C. Papilar de tipo Sólido	5 CM	(0,2 %)
C. Túbulo-Lobulillar	5 CM	(0,2 %)
C. Pleomórfico Infiltrante	4 CM	(0,2 %)
C. Cribiforme Infiltrante	4 CM	(0,2 %)
C. Tubular Mixto	4 CM	(0,2 %)
C. Secretor	3 CM	(0,1 %)
C. Microglandular Infiltr.	2 CM	(0,1 %)
C. Papilar Dimórfico, C. Hipersecretor, C. AdenoQuístico, C. células Anillo de Sello y C. Oculto de mama	1 CM x cada tipo histológico (0,2 %)	

Tabla A15.- Presencia de Componente Intraductal Extenso en la de la serie global de Cáncer de Mama (n = 2197 CM).

SERIE TOTAL	CM CON PRESENCIA DE COMPONENTE INTRADUCTAL EXTENSO	CM CON AUSENCIA DE COMPONENTE INTRADUCTAL EXTENSO
2197 CM	96 CM 4,4 %	2101 CM 95,6 %

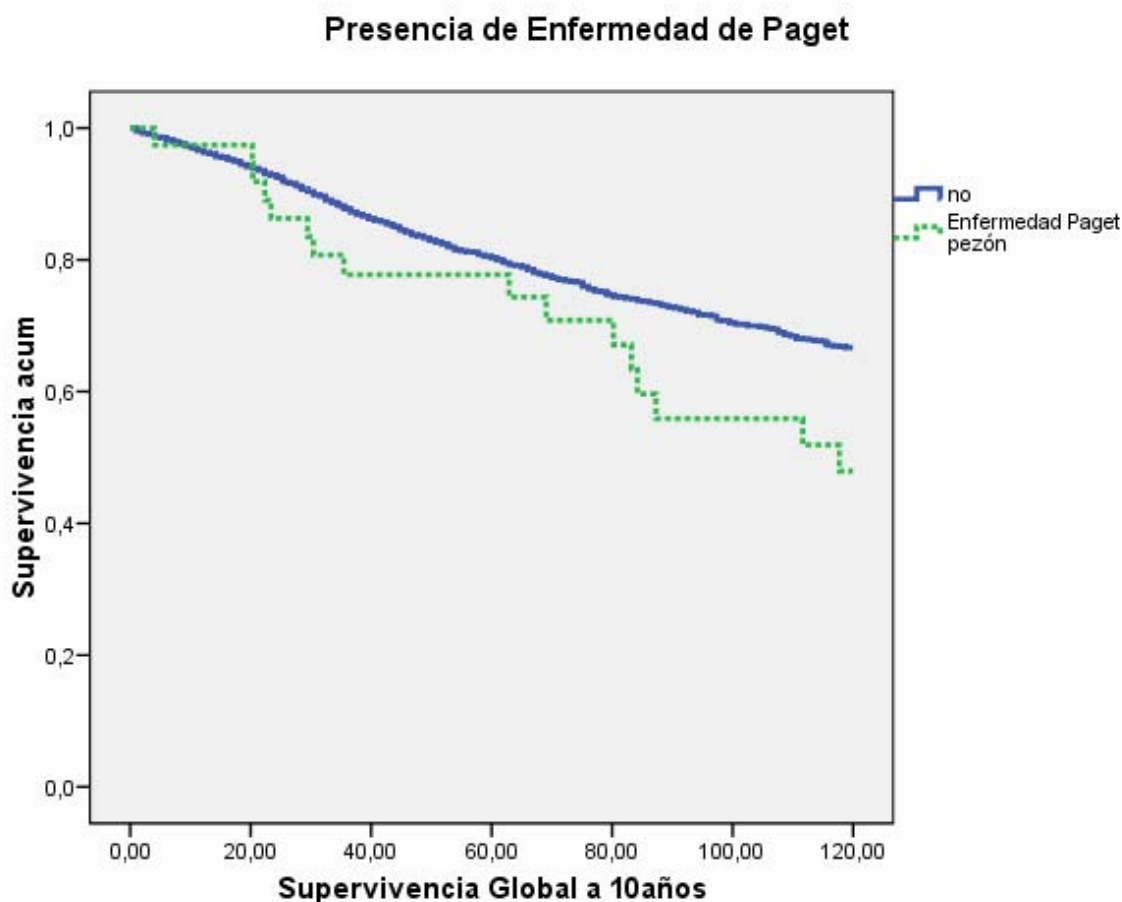


Componente intraductal (C.I.) extenso	Nº total	Nº de eventos	Censurado	
			Nº	Porcentaje
no	2050	556	1494	72,9%
Presencia C.I.Extenso	89	9	80	89,9%
Global	2139	565	1574	73,6%
Log Rank (Mantel-Cox)		Chi-cuadrado 2,342 gl 1	p = 0,126	

Curva A6.- Curva de supervivencia global a 10 AÑOS en base a la presencia de Componente Intraductal Extenso.

Tabla A16.- Presencia de Enfermedad de Paget del Pezón en la serie global de Cáncer de Mama (n = 2163 CM).

SERIE TOTAL	CM CON PRESENCIA DE ENFERMEDAD DE PAGET	CM CON AUSENCIA DE ENFERMEDAD DE PAGET
2163 CM	39 CM 1,8 %	2163 CM 98,2 %

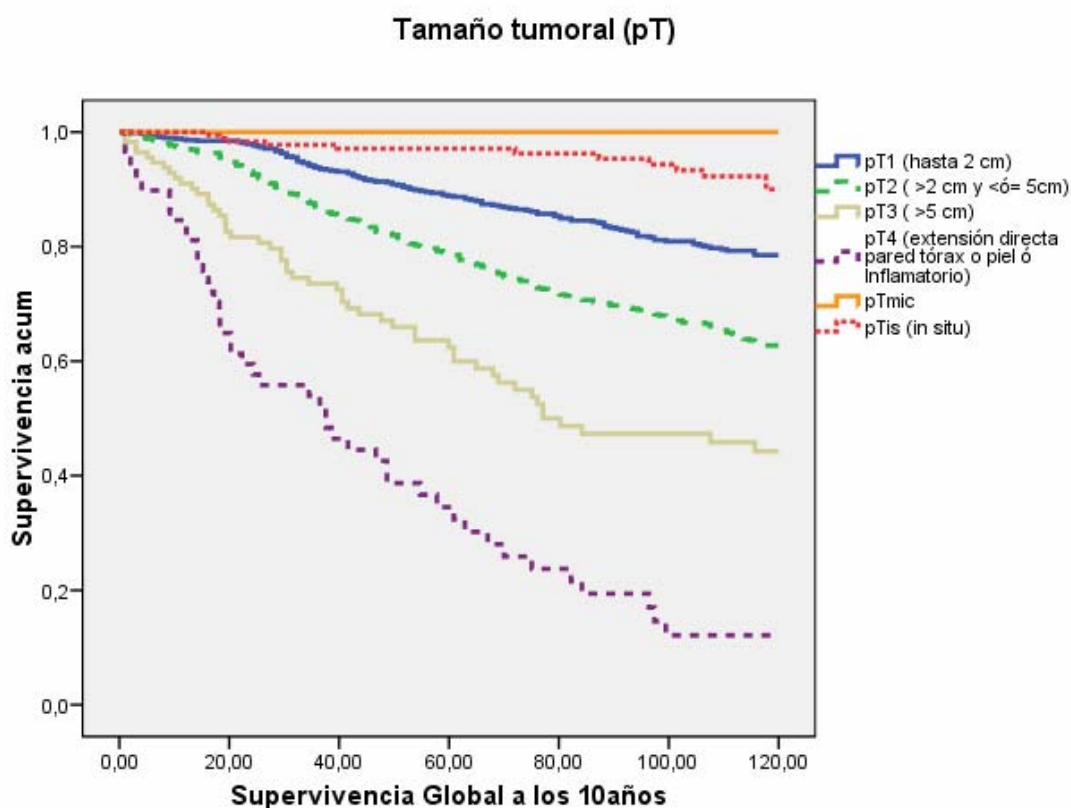


Presencia de Enfermedad de Payer del pezón	Nº total	Nº de eventos	Censurado	
			Nº	Porcentaje
No	2105	549	1556	73,9%
Enfermedad Paget pezón	39	16	23	59,0%
Global	2144	565	1579	73,6%
Log Rank (Mantel-Cox)		Chi-cuadrado 4,194 gl1	p = 0,041	

Curva A7.- Curva de supervivencia global a 10 AÑOS según la presencia de Enfermedad de Paget del Pezón.

Tabla A17.- Tamaño tumoral medio (en centímetros) y pT de los tumores de la serie global de Cáncer de Mama (n = 2061 CM).

SERIE TOTAL 2061 CM		TAMAÑO MEDIO DEL CM 2,68 cm		D.S. 1,82	
pTis in situ	pT1mic ≤ 0,1 cm	pT1 >0,1 y ≤ 2cm	pT2 >2 cm y ≥5cm	pT3 > 5 cm	pT4
214 CM	19 CM	842 CM	807 CM	118 CM	61 CM
10,4 %	0,9 %	40,9 %	39,2 %	5,7 %	3,0 %



pT	Nº total	Nº de eventos	Censurado	
			Nº	Porcentaje
pT1 (hasta 2 cm)	819	126	693	84,6%
pT2 (>2 cm y <= 5cm)	794	231	563	70,9%
pT3 (>5 cm)	115	52	63	54,8%
pT4	59	46	13	22,0%
pT1 mic	16	0	16	100,0%
pTis (in situ)	201	12	189	94,0%
Global	2004	467	1537	76,7%
Log Rank (Mantel-Cox)		Chi-cuadrado 306,383 gl 5		p < 0,05

Curva A8.- Supervivencia global a 10 AÑOS según el Tamaño Tumoral (pT) de los tumores. Serie 2004 CM.

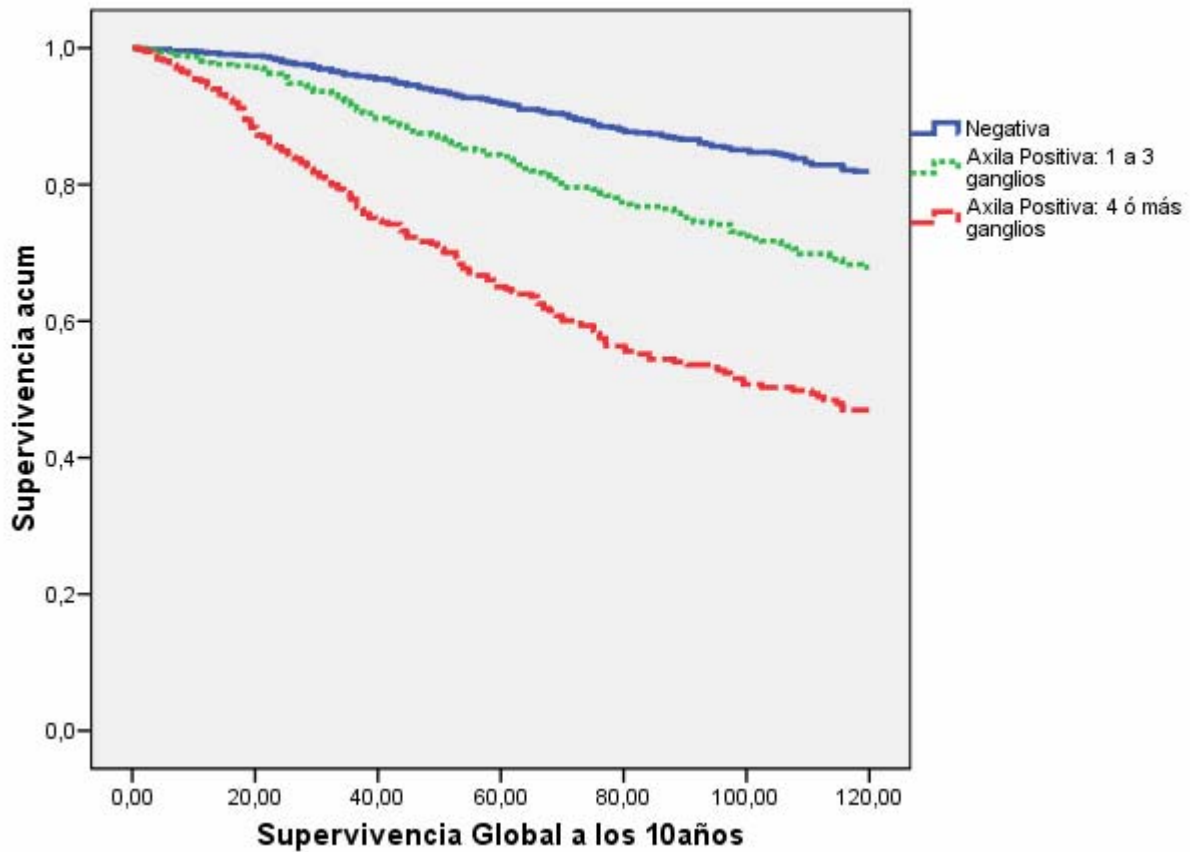
Tabla A18.- Afectación ganglionar de la axila, en función del número de ganglios positivos.

CÁNCER DE MAMA AXILA NEGATIVA	CÁNCER DE MAMA AXILA POSITIVA	
1038 CM 54,3 %	874 CM 45,7 %	
	AXILA POSITIVA 1 a 3 ganglios positivos	AXILA POSITIVA ≥ 4 ganglios linf. positivos
	484 CM 25,3 %	390 CM 20,4 %

Tabla A19.- Afectación ganglionar en la serie total de 1914 CM

AFECTACION GANGLIONAR (pN) SERIE TOTAL = 1914 CM	NÚMERO DE CASOS	PORCENTAJE
Negativa	1031 CM	53,9 %
pN0(i+) Cels.Tumorales Aisladas (Axila Negativa)	5 CM	0,3 %
pN0(i+) Cels. tumorales aisladas (Mamaria Interna)	1 CM	0,1 %
pN1mic	26 CM	1,4 %
pN1a (1 a 3 ganglios, alguno > 0,2cm)	462 CM	24,1 %
pN2a (4 a 9 ganglios, alguno > 0,2cm)	237 CM	12,4 %
pN3a (>10 ganglios, alguno > 0,2cm)	144 CM	7,5 %
pN3b (Mtx en CMI y axila ó Mtx GC en CMI y > 3gl)	4 CM	0,2 %
pN3c (Mtx en G Supraclaviculares)	4 CM	0,2 %

Estado Axilar: Negativo versus 1 a 3 gl afectados versus >3 gl positivos



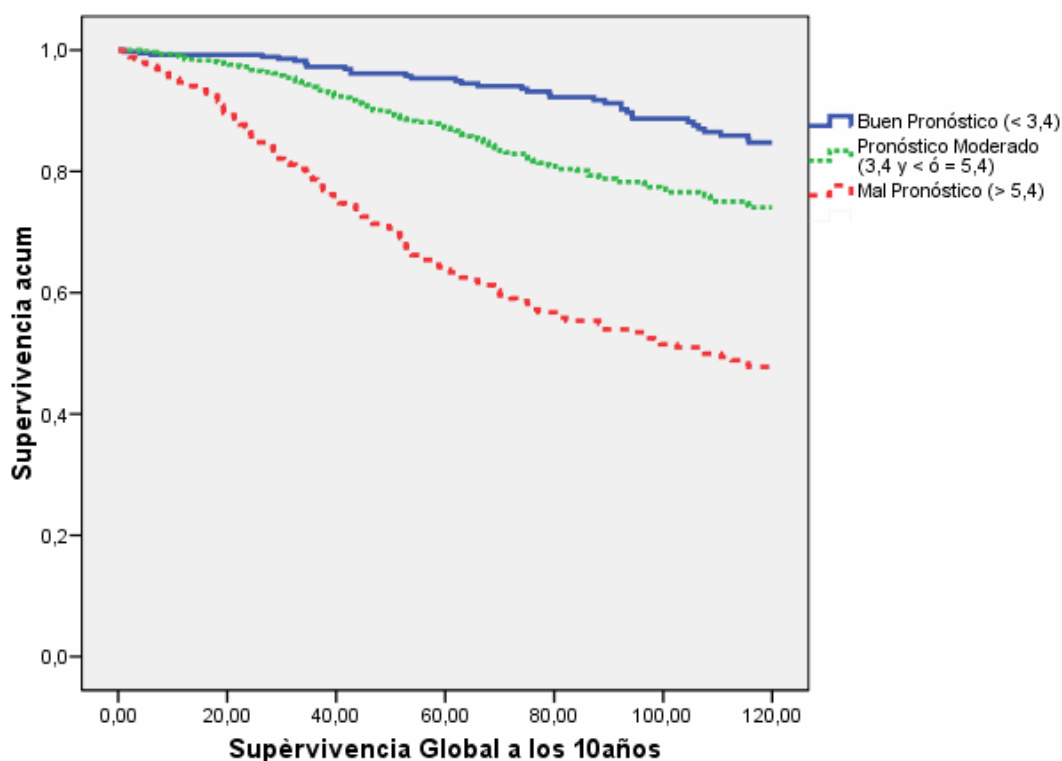
Metástasis axilar	Nº total	Nº de eventos	Censurado	
			Nº	Porcentaje
Negativa	1004	128	876	87,3%
Axila Positiva: 1 a 3 ganglios	478	113	365	76,4%
Axila Positiva: 4 ó más ganglios	379	164	215	56,7%
Global	1861	405	1456	78,2%
Log Rank (Mantel-Cox)	Chi-cuadrado 173,112 gl2		p < 0,05	

Curva A9.- Curva de Supervivencia Global a 10 AÑOS según la afectación ganglionar de la axila, en función del número de ganglios positivos. Serie 1861 CM.

Tabla A20.- Índice Pronóstico de Nottingham (IPN) de la serie total de cáncer de mama (n = 1604).

Carcinoma In situ	C. in situ con micro-infiltración	IPN de Buen pronóstico < 3,4	IPN Pronóstico Intermedio	IPN Mal Pronóstico
213 CM (13,3%)	19 CM (1,2%)	392 CM (24,4%)	628 CM (39,2%)	352 CM (21,9%)

Índice Pronóstico de Nottingham (IPN)



I P N	Nº total	Nº de eventos	Censurado	
			Nº	Porcentaje
Buen Pronóstico (< 3,4)	381	35	346	90,8%
Pronóstico Moderado (3,4 y < ó = 5,4)	615	116	499	81,1%
Mal Pronóstico (> 5,4)	348	140	208	59,8%
Global	1344	291	1053	78,3%
Log Rank (Mantel-Cox)	Chi-cuadrado 172,098 gl 4		p < 0,05	

Curva A10.- Curva de Supervivencia Global a 10 AÑOS según Índice Pronóstico de Nottingham. Serie 1344 CM.

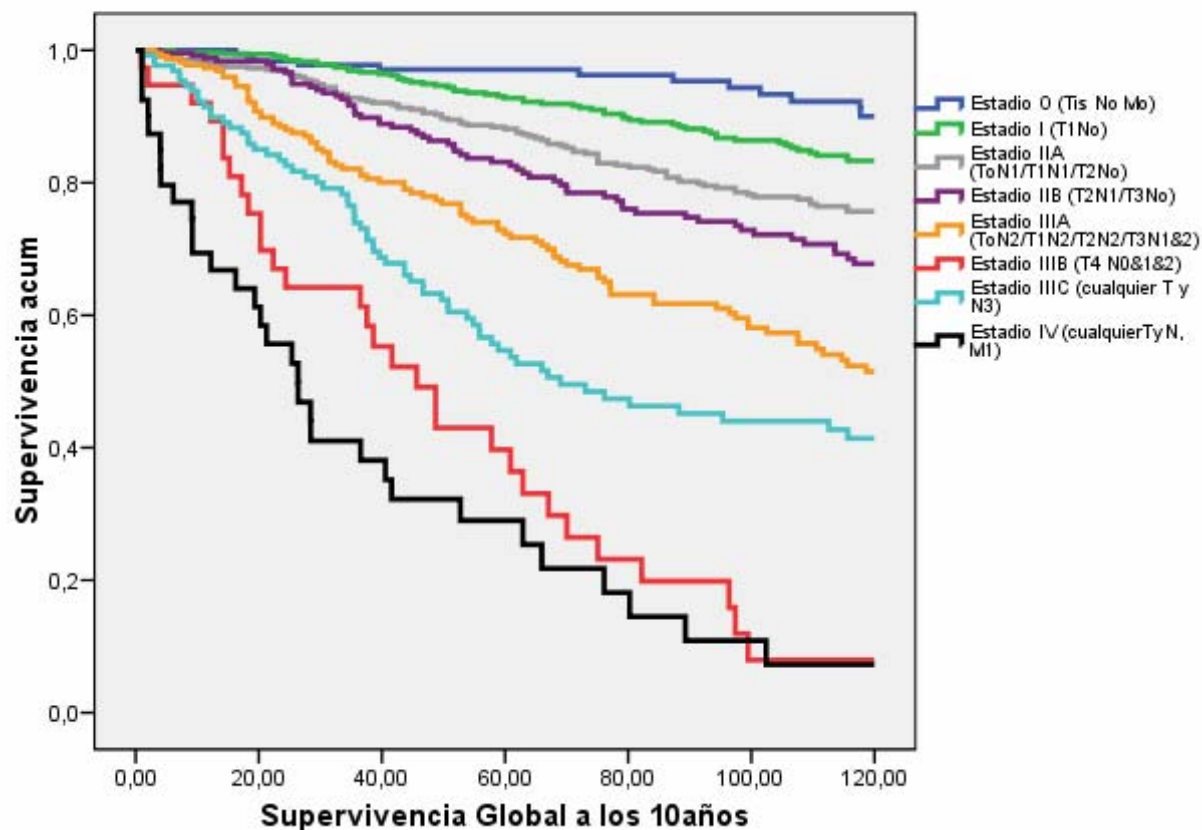
**Tabla A21.- Estadios clínicos basados en el Sistema TNM.
Serie TOTAL de 1966**

ESTADIOS (pTNM) SERIE TOTAL = 1966 CM	NÚMERO DE CASOS	PORCENTAJE
Estadio 0	214 CM	10,9 %
Estadio I	536 CM	27,3 %
Estadio II	763 CM	38,8 %
Estadio III	413 CM	21,0 %
Estadio IV	40 CM	2,0 %

**Tabla A22.- Estadios clínicos basados en el Sistema TNM.
Serie TOTAL de 1966**

ESTADIOS (pTNM) SERIE TOTAL = 1966 CM	NÚMERO DE CASOS	PORCENTAJE
Estadio 0 (Tis No Mo)	214 CM	10,9 %
Estadio I (T1No)	536 CM	27,3 %
Estadio IIA (ToN1/T1N1/T2No)	506 CM	25,7 %
Estadio IIB (T2N1/T3No)	257 CM	13,1 %
Estadio IIIA (ToN2/T1N2/T2N2/T3N1&2)	238 CM	12,1 %
Estadio IIIB (T4 N0&1&2)	40 CM	2,0 %
Estadio IIIC (cualquier T y N3)	135 CM	6,9 %
Estadio IV (cualquierTyN,M1)	40 CM	2,0 %

Estadio pTNM



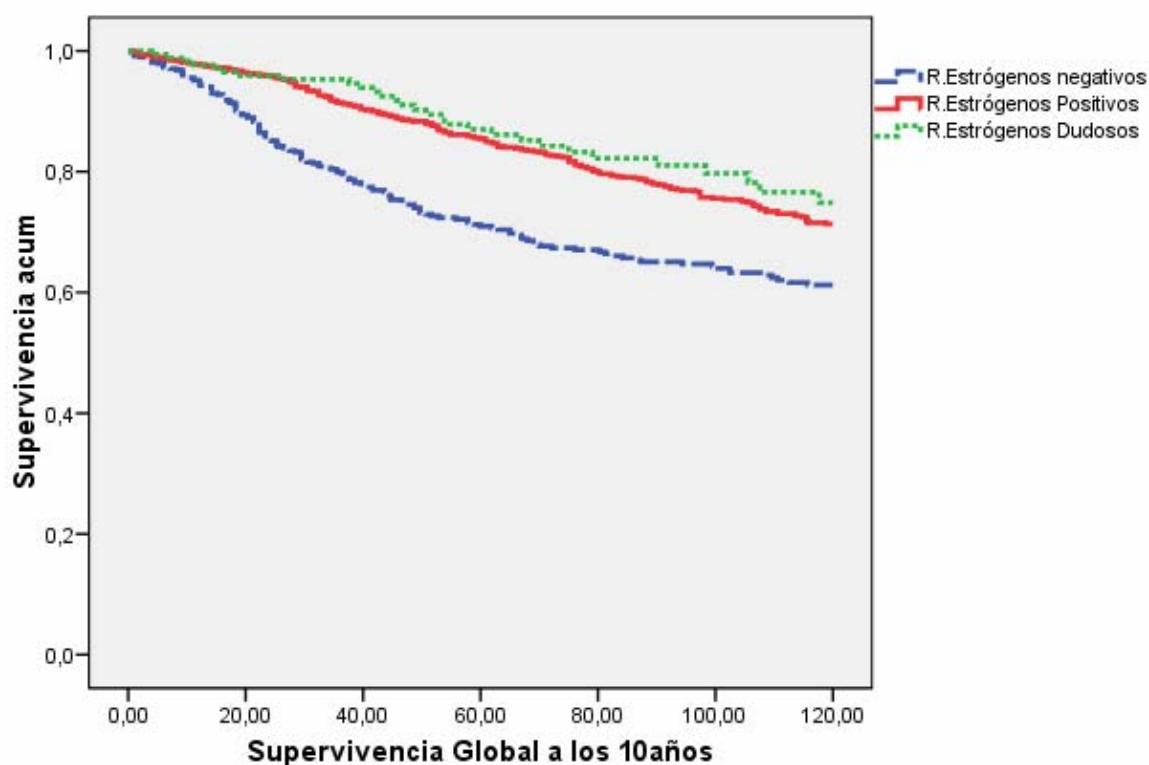
Estadios TNM	Nº total	Nº de eventos	Censurado	
			Nº	Porcentaje
Estadio 0 (Tis No Mo)	201	12	189	94,0%
Estadio I (T1No)	518	58	460	88,8%
Estadio IIA (ToN1/T1N1/T2No)	494	91	403	81,6%
Estadio IIB (T2N1/T3No)	254	60	194	76,4%
Estadio IIIA (ToN2/T1N2/T2N2/T3N1&2)	232	86	146	62,9%
Estadio IIIB (T4 N0&1&2)	38	30	8	21,1%
Estadio IIIC (cualquier T y N3)	131	65	66	50,4%
Estadio IV (cualquier Ty N, M1)	40	32	8	20,0%
Global	1908	434	1474	77,3%
Log Rank (Mantel-Cox)		Chi-cuadrado 494,855 gl 7	p < 0,05	

Curva A11.- Curva de supervivencia global a 10 AÑOS según Estadios TNM. Serie 1908 CM.

Tabla A23.- Expresión de Receptores Hormonales Estrogénicos

CM (Serie de 1850) RECEPTORES DE ESTRÓGENOS			
POSITIVOS	NEGATIVOS	DUDOSOS	NO VALORABLE
1171 CM (63,3 %)	490 CM (26,5 %)	185 CM (10,0 %)	4 CM (0,2 %)

Receptores Hormonales Estrogénicos



Receptores para estrógenos (RE)	Nº total	Nº de eventos	Censurado	
			Nº	Porcentaje
RE negativos	481	153	328	68,2%
RE Positivos	1148	228	920	80,1%
RE Dudosos	174	29	145	83,3%
RE No Valorable	4	0	4	100,0%
Global	1807	410	1397	77,3%
Log Rank (Mantel-Cox)		Chi-cuadrado 34,062 gl 3	p < 0,05	

Curva A12.- Curva de supervivencia global a 10 AÑOS según Receptores Hormonales Estrogénicos.

Tabla A24.- Expresión de Receptores Hormonales de Progesterona

CM (Serie de 1753) RECEPTORES DE PROGESTERONA			
POSITIVOS	NEGATIVOS	DUDOSOS	NO VALORABLE
581 CM (33,1 %)	892 CM (50,9 %)	274 CM (15,6 %)	6 CM (0,4 %)

Tabla A25.- Expresión de Cerb2 (HER2)

CM (Serie de 1564) Expresión de Cerb2			
POSITIVOS (> 80%)	NEGATIVOS	DUDOSOS	NO VALORABLE
327 CM (20,9 %)	1132 CM (72,4 %)	89 CM (5,7 %)	16 CM (1,0 %)

Tabla A26.- Expresión de Ki 67 (Actividad proliferativa)

CM (Serie de 1392) Expresión de Ki 67		
Ki67 < 10 %	Ki67 ≥ 10 % y < 20 %	Ki67 ≥ 20 %
441 CM (31,7 %)	350 CM (25,1 %)	601 CM (43,2 %)

Tabla A27.- Expresión de Citoqueratina 5

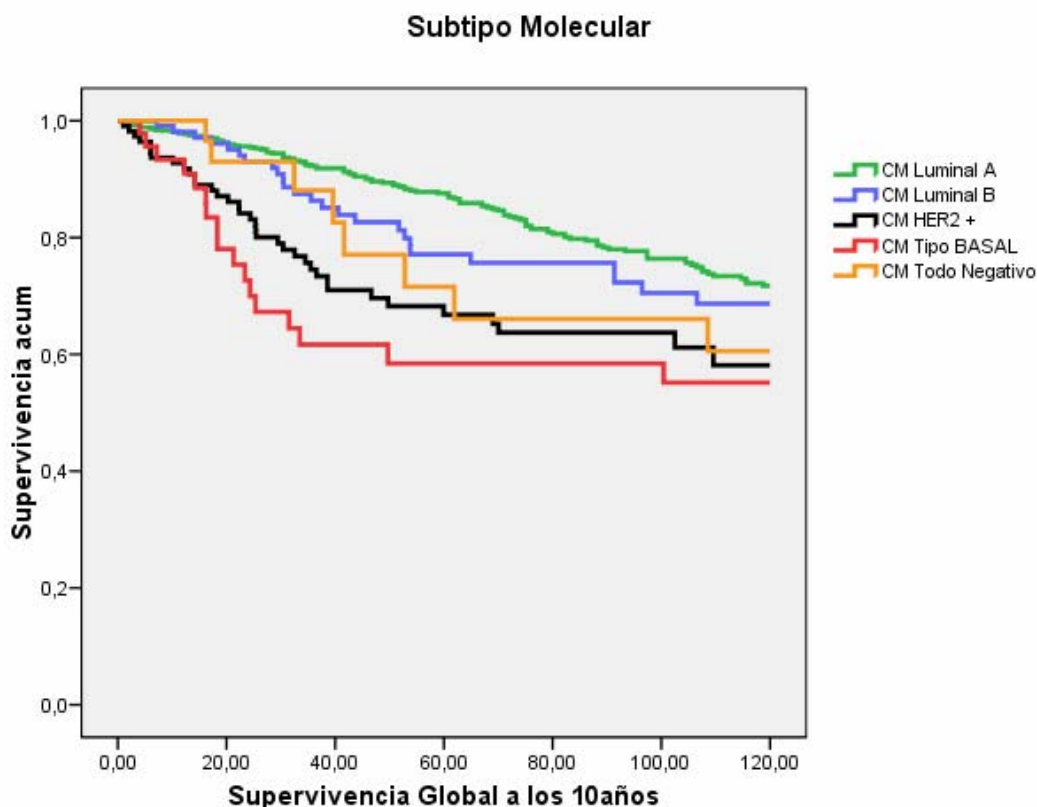
CM (Serie de 554) Expresión de CK5		
CK 5 POSITIVA	CK 5 NEGATIVA	NO VALORABLE
60 CM (10,8 %)	488 CM (88,1 %)	6 CM (1,1 %)

Tabla A28.- Expresión de proteína 53.

CM (Serie de 1068) Expresión p 53		
P53 POSITIVA	p53 NEGATIVA	NO VALORABLE
217 CM (20,3 %)	797 CM (74,6 %)	54 CM (5,1 %)

Tabla A29.- Clasificación en subtipos Moleculares de la serie total de enfermas de CM.

SUBTIPO MOLECULAR CONOCIDO (n = 1025 CM)	Luminal A	Luminal B	HER-2	BASAL	Triple Negativo
	711 CM (69,4 %)	118 CM (11,5 %)	112 CM (10,9 %)	49 CM (4,8 %)	35 CM (3,4 %)



subtipoMolecular	Nº total	Nº de eventos	Censurado	
			Nº	Porcentaje
CM Luminal A	707	123	584	82,6%
CM Luminal B	116	25	91	78,4%
CM HER2 +	111	36	75	67,6%
CM Tipo BASAL	48	17	31	64,6%
CM Todo Negativo	35	8	27	77,1%
Global	1017	209	808	79,4%

Log Rank (Mantel-Cox)

Chi-cuadrado 26,800 gl 4

P = 0,0001

Curva A13.- Curva de supervivencia global a 10 AÑOS según la Clasificación en Subtipos Moleculares de la serie total de enfermas de CM.

Tabla A30.- Tratamiento hormonal del CM

CÁNCER DE MAMA. Serie total				
	TAMOXIFENO	No Tratamiento Hormonal	TAMOXIFENO e inhibidores de la Aromatasa	Inhibidores de la Aromatasa
SERIE TOTAL n = 1465	1054 CM (71,9 %)	327 CM (22,3 %)	22 CM (1,5 %)	62 CM (4,2 %)
MENORES DE 50 AÑOS n = 321	120 CM (37,4 %)	195 CM (60,7 %)	5 CM (1,6 %)	1 CM (0,3 %)
MAYORES O IGUALES A 50 AÑOS n = 1144	934 CM (81,6 %)	132 CM (11,5 %)	17 CM (1,5 %)	61 CM (5,3 %)

De la serie total de CM el 71,9% de las enfermas utilizaron Tamoxifeno, el 1,5% Tamoxifeno conjuntamente con inhibidores de la aromatasa, el 4,2% inhibidores de la aromatasa y el 22,3% no utilizaron ningún tipo de tratamiento hormonal. Cuando valoramos estos datos dependiendo de la edad del diagnóstico del CM y situando el límite en 50 años, las enfermas de 50 años o más de edad utilizaron Tamoxifeno en un 81,6% de casos y no lo utilizaron en un 11,5%. Estas proporciones se invierten en las enfermas de menos de 50 años.

**B.- PATOLOGÍA ENDOMETRIAL EN
LAS 2436 ENFERMAS CON
CÁNCER DE MAMA**

PATOLOGÍA ENDOMETRIAL EN 2436 ENFERMAS CON CÁNCER DE MAMA (CM) (SEGUIMIENTO DE > 20 AÑOS)

Tabla B1.- Patología endometrial en 2436 enfermas de CM

Nº de casos (Porcentaje)	No patología Endometrial	Pólipo Endometrio	Hiperplasia Endometrio	Cáncer de Endometrio	Metástasis Endometrio
	2205 (90,50 %)	177 (7,26 %)	14 (0,57 %)	36 (1,47 %)	4 (0,16 %)

Nota: En la serie de 2436 enfermas de CM, hemos observado un caso a los 54 años con un Leiomiocarcinoma de útero a los 60 años y otro caso a los 59 años con un Adenocarcinoma de cérvix a los 66 años.

Tabla B2.- Edad en el momento del diagnóstico de la patología endometrial

Edad media (D.S.) PATOLOGÍA ENDOMETRIAL N= 2436 CM	Pólipo Endometrio	Hiperplasia Endometrio	Cáncer de Endometrio	Metástasis Endometrio
	59,29 años (11,02)	52,71 años (7,79)	66,0 años (11,59)	65,75 años (18,0)

Tabla B3.- Edad en el momento del diagnóstico de la patología endometrial

EDAD DE LA PATOLOGÍA ENDOMETRIAL (N= 2436 CM)	Pólipo Endometrio 59,29 años (11,02)	Hiperplasia Endometrio 52,71 años (7,79)	Cáncer de Endometrio 66,0 años (11,59)	Metástasis Endometrio 65,75 años (18,0)
Pólipo Endometrio 59,29 años (11,02)		N.S.	p = 0,006	N.S.
Hiperplasia Endometrio 52,71 años (7,79)			p = 0,001	N.S.
Cáncer de Endometrio 66,0 años (11,59)				N.S.
Metástasis Endometrio 65,75 años (18,0)				

La Tabla valora las diferencias de la media de edad al diagnóstico de las diferentes patologías endometriales, sólo observamos diferencias estadísticamente significativas al comparar la edad media de la patología benigna endometrial (pólipo e hiperplasia) con la edad media del cáncer de endometrio. En el resto de las comparaciones, las diferencias son > 0,05.

PÓLIPO ENDOMETRIAL

Nº de casos (Porcentaje)	No patología Endometrial	Pólipo Endometrio	Hiperplasia Endometrio	Cáncer de Endometrio	Metástasis Endometrio
	2205 (90,50 %)	177 (7,26 %)	14 (0,57 %)	36 (1,47 %)	4 (0,16 %)

Tabla B4.- Pólipo endometrial según el momento de su diagnóstico en relación con el CM

Enfermas con Cáncer Mama (n = 2433)			
PREVIO AL CM	SEGUIMIENTO EN AÑOS	SÍNCRONO CON CM	POSTERIOR AL CM
34 (19,2 %)	Pólipo Endometrio n = 177	6 (3,3 %)	137 (77,4 %)

Histograma B1.- Frecuencia anual de pólipos endometriales por cada 100 cánceres de mama diagnosticados en nuestra serie global de CM (n = 2436)

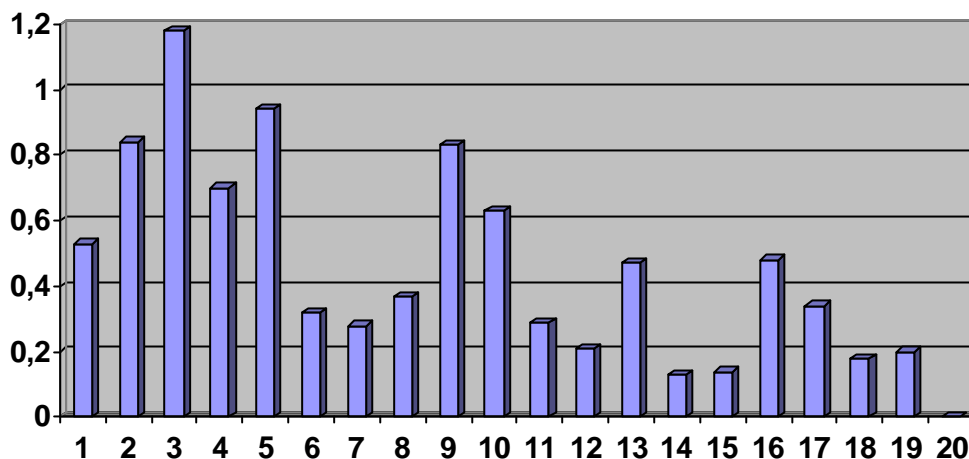


Tabla B5.- Frecuencia anual de pólipos endometriales según el número de casos de CM y año de seguimiento

PÓLIPOS ENDOMETRIALES (n = 2436 enfermas de CM)										
SEGUIMIENTO EN AÑOS	1 años	2 años	3 años	4 años	5 años	6 años	7 años	8 años	9 años	10 años
PÓLIPO ENDOMETRIO	13	19	24	13	16	5	4	5	10	7
ENFERMAS CON CÁNCER MAMA	n 2436	n 2255	n 2033	n 1838	n 1686	n 1552	n 1426	n 1317	n 1203	n 1108
PORCENTAJE ANUAL DE PÓLIPOS DE ENDOMETRIO	0,53 %	0,84 %	1,18 %	0,70 %	0,94 %	0,32 %	0,28 %	0,37 %	0,83 %	0,63 %
SEGUIMIENTO EN AÑOS	11 años	12 años	13 años	14 años	15 años	16 años	17 años	18 años	19 años	20 años
PÓLIPO ENDOMETRIO	3	2	4	1	1	3	2	1	1	0
ENFERMAS CON CÁNCER MAMA	n 1011	n 918	n 839	n 763	n 683	n 621	n 580	n 532	n 492	n 454
PORCENTAJE ANUAL DE PÓLIPOS DE ENDOMETRIO	0,29 %	0,21 %	0,47 %	0,13 %	0,14 %	0,48 %	0,34 %	0,18 %	0,20 %	0 %

Tabla B6.- Edad en el diagnóstico del CM en relación con la presentación del pólipo endometrial

EDAD MEDIA (D.S.) CÁNCER DE MAMA (N= 2434 CM)	PÓLIPO ENDOMETRIO PREVIO AL CM	PÓLIPO ENDOMETRIO SINCRONO	PÓLIPO ENDOMETRIO POSTERIOR
	62,35 años (11,49)	60,50 años (10,46)	54,21 años (10,83)

Tabla B7.- Edad en el momento del diagnóstico del CM según el polipo endometrial asociado

EDAD DEL CÁNCER DE MAMA Edad media (D.S.) (N= 2434 CM)	PÓLIPO ENDOMETRIO PREVIO AL CM 62,35 años (11,49)	PÓLIPO ENDOMETRIO SINCRONO 60,50 años (10,46)	PÓLIPO ENDOMETRIO POSTERIOR 54,21 años (10,83)
PÓLIPO ENDOMETRIO PREVIO AL CM		N.S.	p < 0,0001
PÓLIPO ENDOMETRIO SINCRONO			N.S.

Tabla B8.- Distribución de los pólipos endometriales en mujeres con antecedente de cáncer de mama con y sin tratamiento con Tamoxifeno. Serie total de CM

	CÁNCER DE MAMA (n= 1422)		
	CM con Tamoxifeno n = 1039 (73,1%)	CM sin Tamoxifeno n= 383 (26,9%)	
PÓLIPO ENDOMETRIAL	84 (8,08%)	22 (5,74%)	p > 0,05

HIPERPLASIA ENDOMETRIAL

Nº de casos (Porcentaje)	No patología Endometrial	Pólipo Endometrio	Hiperplasia Endometrio	Cáncer de Endometrio	Metástasis Endometrio
	2202 (90,50 %)	177 (7,27 %)	14 (0,57 %)	36 (1,47 %)	4 (0,16 %)

Tabla B9.- Frecuencia de hiperplasia endometrial según el momento de su diagnóstico en relación con el CM

Enfermas con Cáncer Mama (n = 2433)			
PREVIO AL CM	SEGUIMIENTO EN AÑOS	SÍNCRONO CON CM	POSTERIOR AL CM
10 (71,4 %)	Hiperplasia Endometrio n = 14	0	4 (28,6 %)

Histograma B2.- Frecuencia anual de hiperplasias endometriales por cada 100 cánceres de mama diagnósticados en nuestra serie global de CM (n = 2436)

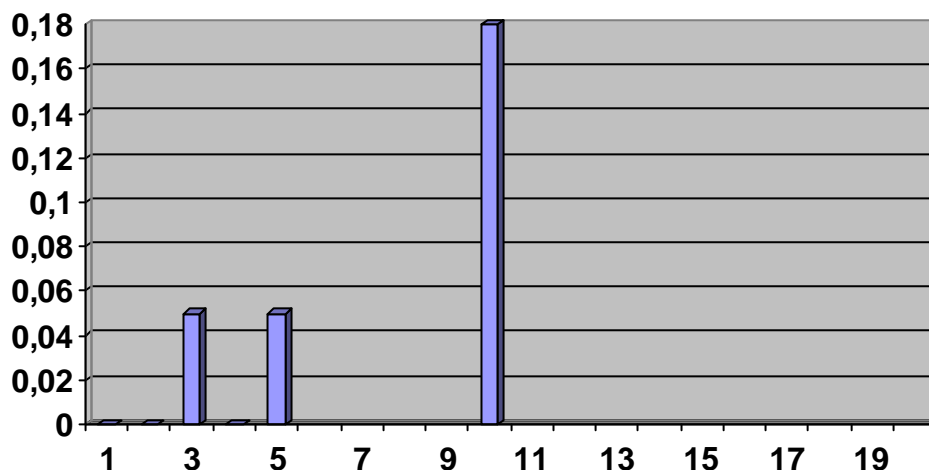


Tabla B10.- Frecuencia anual de hiperplasias endometriales según el número de casos de CM y año de seguimiento

HIPERPLASIA ENDOMETRIAL (n = 2433 enfermas de CM)										
SEGUIMIENTO EN AÑOS	1 años	2 años	3 años	4 años	5 años	6 años	7 años	8 años	9 años	10 años
Hiperplasia Endometrial			1		1					2
ENFERMAS CON CÁNCER MAMA	n 2433	n 2255	n 2033	n 1838	n 1686	n 1552	n 1426	n 1317	n 1203	n 1108
PORCENTAJE ANUAL DE HIPERPLASIA ENDOMETRIAL	0 %		0,05 %	0%	0,05 %	0 %			0,18 %	
SEGUIMIENTO EN AÑOS	11 años	12 años	13 años	14 años	15 años	16 años	17 años	18 años	19 años	20 años
Hiperplasia Endometrial										
ENFERMAS CON CÁNCER MAMA	n 1011	n 918	n 839	n 763	n 683	n 621	n 580	n 532	n 492	n 454
PORCENTAJE ANUAL DE HIPERPLASIA ENDOMETRIAL	0 %									

Tabla B11.- Edad media en el diagnóstico del CM según el momento del diagnóstico de hiperplasia endometrial de las 2434 enfermas de CM

Edad media (D.S.) CÁNCER DE MAMA	HIPERPLASIA ENDOMETRIO PREVIO AL CM	HIPERPLASIA ENDOMETRIO SINCRONO	HIPERPLASIA ENDOMETRIO POSTERIOR
	60,10 años (11,50)		44,50 años (3,31)

Tabla B12.- Significación estadística de la edad al diagnóstico de hiperplasia endometrial en relación a la edad en el diagnóstico de CM en las enfermas de hiperplasia endometrial

EDAD MEDIA (D.S.) DEL CÁNCER DE MAMA (N= 2434 CM)	
HIPERPLASIA DE ENDOMETRIO PREVIO AL CM CM: 60,10 años (11,50)	P = 0,002
HIPERPLASIA DE ENDOMETRIO POSTERIOR AL CM CM: 44,50 años (3,31)	

Tabla B13.- Distribución de las hiperplasias endometriales en mujeres con antecedente de cáncer de mama con y sin tratamiento con Tamoxifeno. Serie total de CM

	CÁNCER DE MAMA (n= 1325)		
	CM con Tamoxifeno n = 962 (72,6%)	CM sin Tamoxifeno n= 363 (27,3%)	
HIPERPLASIA ENDOMETRIAL	7 (0,72%)	2 (0,55%)	p > 0,05

CÁNCER ENDOMETRIAL

Nº de casos (Porcentaje)	No patología Endometrial	Pólipo Endometrio	Hiperplasia Endometrio	Cáncer de Endometrio	Metástasis Endometrio
	2202 (90,50 %)	177 (7,27 %)	14 (0,57 %)	36 (1,47 %)	4 (0,16 %)

Tabla B14.- Frecuencia de cáncer endometrial según el momento de su diagnóstico en relación con el CM

Enfermas con Cáncer Mama (n = 2433)			
PREVIO AL CM	SEGUIMIENTO EN AÑOS	SÍNCRONO CON CM	POSTERIOR AL CM
11 (30,5%)	Cáncer de Endometrio n = 36	1 (2,7%)	24 (66,6%)

Histograma B3.- Frecuencia anual de cánceres endometriales por cada 100 cánceres de mama diagnosticados en nuestra serie global de CM (n = 2436)

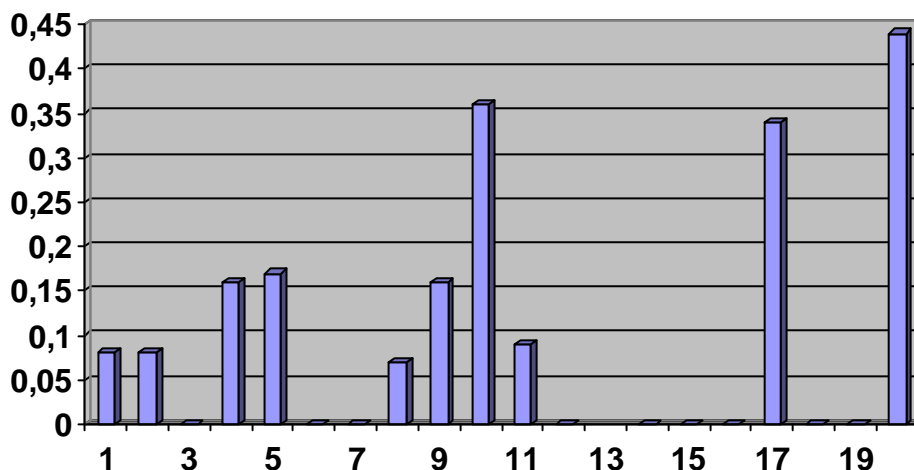


Tabla B15.- Frecuencia anual de cánceres endometriales según el número de casos de CM y año de seguimiento

CÁNCER DE ENDOMETRIO (n = 2436 enfermas de CM)										
SEGUIMIENTO EN AÑOS	1 años	2 años	3 años	4 años	5 años	6 años	7 años	8 años	9 años	10 años
CÁNCER DE ENDOMETRIO	2	3		3	3			1	2	4
ENFERMAS CON CÁNCER MAMA	n 2436	n 2255	n 2033	n 1838	n 1686	n 1552	n 1426	n 1317	n 1203	n 1108
PORCENTAJE ANUAL DE CÁNCERES DE ENDOMETRIO	0,08 %	0,08 %		0,16 %	0,17 %			0,07 %	0,16 %	0,36 %
SEGUIMIENTO EN AÑOS	11 años	12 años	13 años	14 años	15 años	16 años	17 años	18 años	19 años	≥ 20 años
CÁNCER DE ENDOMETRIO	1		1				2			2
ENFERMAS CON CÁNCER MAMA	n 1011	n 918	n 839	n 763	n 683	n 621	n 580	n 532	n 492	n 454
PORCENTAJE ANUAL DE CÁNCERES DE ENDOMETRIO	0,09 %		0,11 %				0,34 %			0,44 %

Tabla B16.- Edad media en el diagnóstico del CM según el momento del diagnóstico del cáncer endometrial

Edad media (D.S.) CÁNCER DE MAMA (N= 2434 CM)	CÁNCER DE ENDOMETRIO PREVIO AL CM	CÁNCER DE ENDOMETRIO SINCRONO	CÁNCER DE ENDOMETRIO POSTERIOR
	64,64 años (7,46)	61 años	61,08 años (10,72)

Tabla B17.- Significación estadística de la edad al diagnóstico del CM en relación con el momento del diagnóstico cáncer endometrial

EDAD MEDIA (D.S.) DEL CÁNCER DE MAMA (N= 2434 CM)	
CÁNCER DE ENDOMETRIO PREVIO AL CM CM: 64,64 años (7,46)	N.S.
CÁNCER DE ENDOMETRIO POSTERIOR AL CM CM: 61,80 años (10,72)	

TIPO HISTOLÓGICO DE LOS 36 CÁNCERES DE ENDOMETRIO (CE) EN 2436 ENFERMAS DE CÁNCER DE MAMA (CM)

Tabla B18.- Frecuencia de los diferentes tipos histológicos de los CE

Nº de casos Porcentaje) (N= 2436 CM)	Adeno- carcinoma de endometrio	Tumor del Estroma Endometrial	TNMM Carcino- sarcoma	Carcinoma Indiferenciado	Adeno- sarcoma
	30 (83,3 %)	1 (2,8 %)	3 (8,3 %)	1 (2,8 %)	1 (2,8 %)

Tabla B19.- Edad media de los diferentes tipos de CE

Edad media (D.S.) CÁNCER ENDOMETRIO (N= 2436 CM)	Adeno- carcinoma de endometrio	Tumor del Estroma Endometrial	TNMM Carcino- sarcoma	Carcinoma Indiferenciado	Adeno- sarcoma
	65,1 años (11,36)	49 años	74,3 años (8,62)	83 años	67 años

Tabla B20.- Edad media en el diagnóstico del CM en los casos de CE

Edad media (D.S.) CÁNCER MAMA N= 2436 CM	Adeno- carcinoma de endometrio	Tumor del Estroma Endometrial	TNMM Carcino- sarcoma	Carcinoma Indiferenciado	Adeno- sarcoma
	60,4 años (9,12)	62 años	70,6 años (8,96)	81 años	70 años

Tabla B21.- Frecuencia de los tipos histológicos del cáncer de endometrio según el momento de su diagnóstico

Serie Total (n= 2436 CM)	CÁNCER DE ENDOMETRIO PREVIO AL CM	CÁNCER DE ENDOMETRIO SINCRONO	CÁNCER DE ENDOMETRIO POSTERIOR
Adenocarcinoma de endometrio	8 (26,6 %)	1 (3,3 %)	21 (70 %)
Tumor del Estroma Endometrial	1 (100 %)		
TNMM Carcinosarcoma	1 (33,3 %)		2 (66,6 %)
Carcinoma Indiferenciado			1 (100 %)
Adenosarcoma	1 (100 %)		
TOTAL (n = 36 CE)	11 (30,5% del total)	1 (2,7% del total)	24 (66,6% del total)

C.- CÁNCER DE ENDOMETRIO

**SERIE GLOBAL DE 429 ENFERMAS
CON CÁNCER DE CUERPO UTERINO**

CÁNCER DE ENDOMETRIO SERIE GLOBAL DE 429 ENFERMAS CON CÁNCER DE CUERPO UTERINO

Tabla C1.- Distribución por décadas de los casos seleccionados para el estudio

	DÉCADA 70s	DÉCADA 80s	DÉCADA 90s	DÉCADA 2000s
CANCER DE ENDOMETRIO PRIMARIO n = 417	1 (0,2 %)	5 (1,2 %)	101 (24,2%)	310 (74,3%)
LEIOMIOSARCOMA n = 7				7 (100%)
METASTASIS ENDOMETRIO n = 5			2 (40%)	3 (60%)

Tabla C2.- Edad Media (D.S.) de las enfermas de la serie total

	Edad Media (Desviación Típica)	Edad Mínima	Edad Máxima
CANCER DE ENDOMETRIO PRIMARIO n = 417	65,59 años (D.S. 11,53)	28 años	101 años
LEIOMIOSARCOMA n = 7	57,14 años (D.S. 13,12)	42 años	84 años
METASTASIS EN ENDOMETRIO n = 5	63,20 años (D.S. 16,60)	48 años	82 años
SERIE TOTAL n = 429	65,43 años (D.S. 16,60)	28 años	101 años

CÁNCER DE ENDOMETRIO

SERIE GLOBAL DE 429 ENFERMAS CON CÁNCER DE CUERPO UTERINO

Tabla C3.- Tumores metastásicos en el ENDOMETRIO.

Serie total de 422 cánceres de endometrio	Cánceres metastásicos en el endometrio n = 5 1,18 %
--	--

De la serie total de 422 Cánceres de Endometrio (CE) el 1,18% correspondieron a metastasis en el endometrio (5 enfermas)

Tabla C4.- Tumores metastásicos en el ENDOMETRIO.

PRIMARIO Cáncer de mama	PRIMARIO Cáncer de mama	PRIMARIO Cáncer de mama	PRIMARIO Cáncer de Colon	PRIMARIO Cáncer de Estómago
54 años	80 años	(estadio IV) 46 años	(Estadio IV) 81 años	53 años
METASTASIS Endometrio	METASTASIS Endometrio	METASTASIS Endometrio	METASTASIS Endometrio	METASTASIS Endometrio
55 años	80 años	46 años	82 años	53 años
			OTRO TUMOR ASOCIADO Cáncer de Mama	

Tabla C5.- Resumen de los datos sobre la HISTORIA OBSTÉTRICA recogidos en la serie ADENOCARCINOMAS ENDOMETRIALES.

HISTORIA OBSTÉTRICA	Número de casos estudiados	Media en años (D.S.)
Edad de la MENARQUIA	42	12,96 años (2,0)
Número de GESTACIONES	165	2,08 gestaciones (1.71)
Número de partos a término	165	1.89 partos (1,50)
Número de ABORTOS	165	0,19 abortos (0,57)
Edad en el parto (1er hijo)	6	26,33 años (5,85)

Tabla C6.- Resumen de los datos sobre HISTORIA OBSTÉTRICA recogidos en la serie de TUMORES MULLERIANOS MIXTOS MALIGNOS (Carcinosarcomas Endometriales).

HISTORIA OBSTÉTRICA	Número de casos estudiados	Media en años (D.S.)
Edad de la MENARQUIA	3	13,01 años (2,10)
Número de GESTACIONES	6	0,83 gestaciones (0,75)
Número de partos a término	6	0,83 partos (0,75)
Número de ABORTOS	6	0
Edad en el parto (1er hijo)	1	24 años

Tabla C7.- Edad Media (D.S.) de las enfermas de la serie total de Cánceres de Cuerpo Uterino, según tipos histológicos.

	Edad Media (Desviación Típica)	Edad Mínima	Edad Máxima
ADENOCARCINOMA ENDOMETRIOIDE (y sus variantes) n = 355	65,40 años (D.S. 11,44)	28 años	101 años
ADENOCARCINOMA MUCINOSO n = 5	61,60 años (D.S. 8,84)	52 años	74 años
ADENOCARCINOMA Seroso n = 10	67,30 años (D.S. 10,15)	44 años	77 años
ADENOCARCINOMA DE CÉLULA CLARA n = 17	70,18 años (D.S. 11,31)	51 años	87 años
ADENOCARCINOMA MIXTO n = 11	66,82 años (D.S. 15,13)	45 años	85 años
ADENOCARCINOMA ESCAMOSO n = 1	54 años		
CARCINOMA INDIFERENCIADO n = 4	70,25 años (D.S. 10,34)	60 años	83 años
SARCOMA DEL ESTROMA ENDOMETRIAL n = 4	46,00 años (D.S. 6,97)	36 años	52 años
TUMOR MULLERIANO MIXTO MALIGNO n = 9	71,22 años (D.S. 7,37)	59 años	82 años
ADENOSARCOMA n = 1	67 años		
TUMORES METASTÁSICOS n = 5	63,20 años (D.S. 16,60)	46 años	82 años
LEIOMIOSARCOMA n = 7	57,14 años (D.S. 13,12)	42 años	84 años
SERIE TOTAL n = 429	65,43 años (D.S. 16,60)	28 años	101 años

Tabla C8.- Comparación de EDADES DE PRESENTACIÓN según los diferentes TIPOS HISTOLÓGICOS

EDAD DEL CÁNCER DE CUERPO UTERINO	ADENOCARCINOMA ENDOMETRIOIDE (y sus variantes) n = 234 65,40 años (D.S. 11,44)	ADENOCARCINOMA DE CÉLULA CLARA n = 17 70,18 años (D.S. 11,31)	TUMOR MULLERIANO MIXTO MALIGNO n = 9 71,22 años (D.S. 7,37)
SARCOMA DEL ESTROMA ENDOMETRIAL n = 4 46,00 años (D.S. 6,97)	p = 0,03	p = 0,008	p = 0,01

Comparamos las edades medias para diferentes subtipos histológicos (se omiten el resto de comparaciones por no ser estadísticamente significativas). La comparación de la edad media de presentación del Sarcoma del Estroma Endometrial (46 años) es significativa comparada con el Adenocarcinoma Endometrioide, de Célula Clara y el Carcinosarcoma (TMMM)

Tabla C9.- EDAD MEDIA (D.S.) de las enfermas con adenocarcinoma endometrioide, según los SUBTIPOS HISTOLÓGICOS.

	Edad Media (Desviación Típica)	Edad Mínima	Edad Máxima
ADC ENDOMETRIOIDE USUAL N = 316	65,54 años (D.S. 1,17)	28 años	101 Años
ADC ENDOMETRIOIDE CON DIFERENCIACIÓN ESCAMOSA N = 21	64,24 años (D.S. 1,36)	41 años	84 Años
ADC ENDOMETRIOIDE VILLOGLANDULAR N = 16	63,25 años (D.S. 16,33)	36 años	92 Años
ADC ENDOMETRIOIDE SECRETOR N = 1	79 años (D.S. 11,31)		

CÁNCER DE ENDOMETRIO

SERIE DE 429 ENFERMAS CON CÁNCER DE CUERPO UTERINO

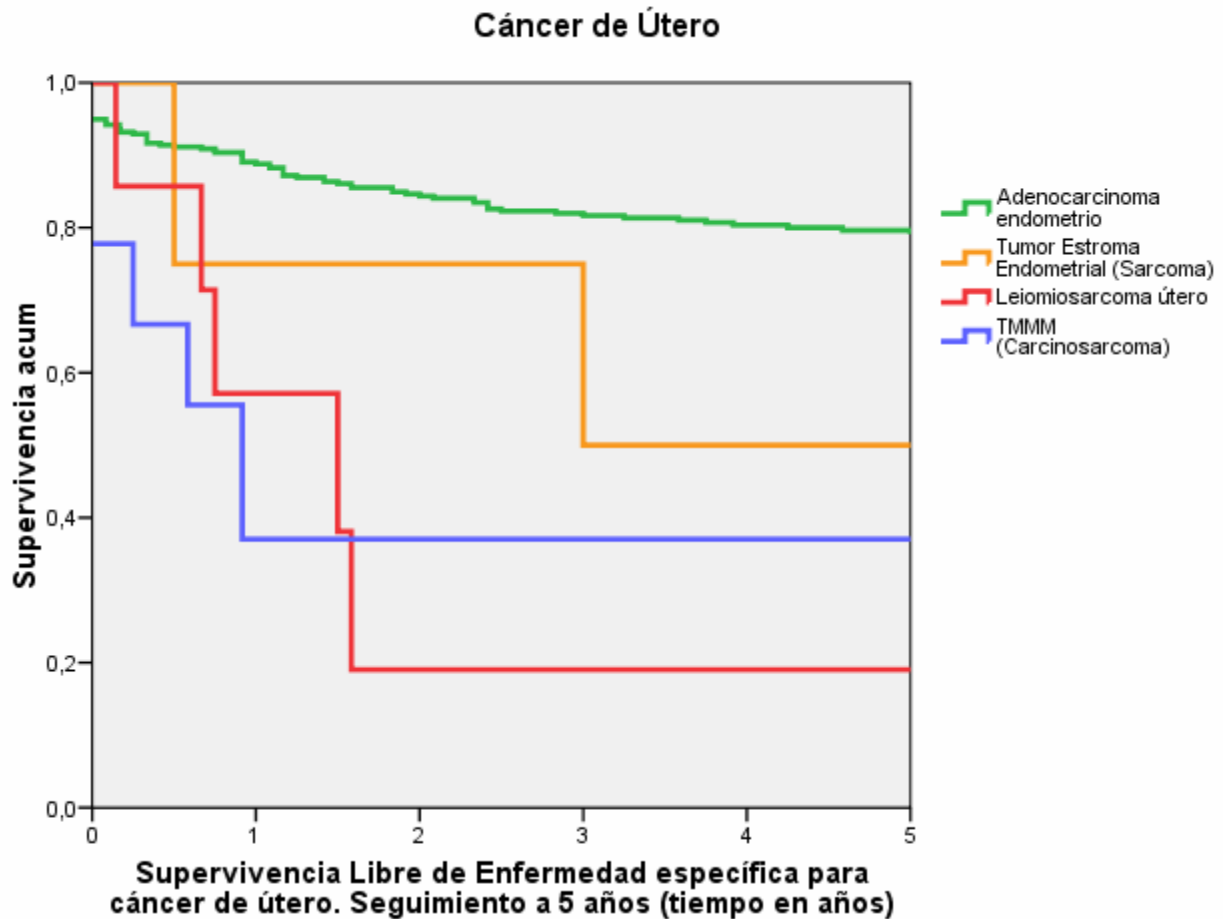
Tabla C10.- TIPOS HISTOLÓGICOS de las enfermas de la serie total de CÁNCER DE ENDOMETRIO

	NÚMERO DE ENFERMAS	PORCENTAJE
ADENOCARCINOMA ENDOMETRIOIDE (y sus variantes)	355	84,12 %
ADENOCARCINOMA MUCINOSO	5	1,18 %
ADENOCARCINOMA SEROSO	10	2,36 %
ADENOCARCINOMA DE CÉLULA CLARA	17	4,02 %
ADENOCARCINOMA MIXTO	11	2,60 %
ADENOCARCINOMA ESCAMOSO	1	0,23 %
CARCINOMA INDIFERENCIADO	4	0,94 %
SARCOMA DEL ESTROMA ENDOMETRIAL	4	0,94 %
TUMOR MULLERIANO MIXTO MALIGNO	9	2,13 %
ADENOSARCOMA	1	0,23 %
TUMORES METASTÁSICOS	5	1,18 %
SERIE TOTAL	422	100 %

Tabla C11.- LEIOMIOSARCOMAS en la serie global de cánceres uterinos

Serie total de 429 cánceres de ÚTERO	LEIOMIOSARCOMAS DE ÚTERO n = 7 1,63 %
---	--

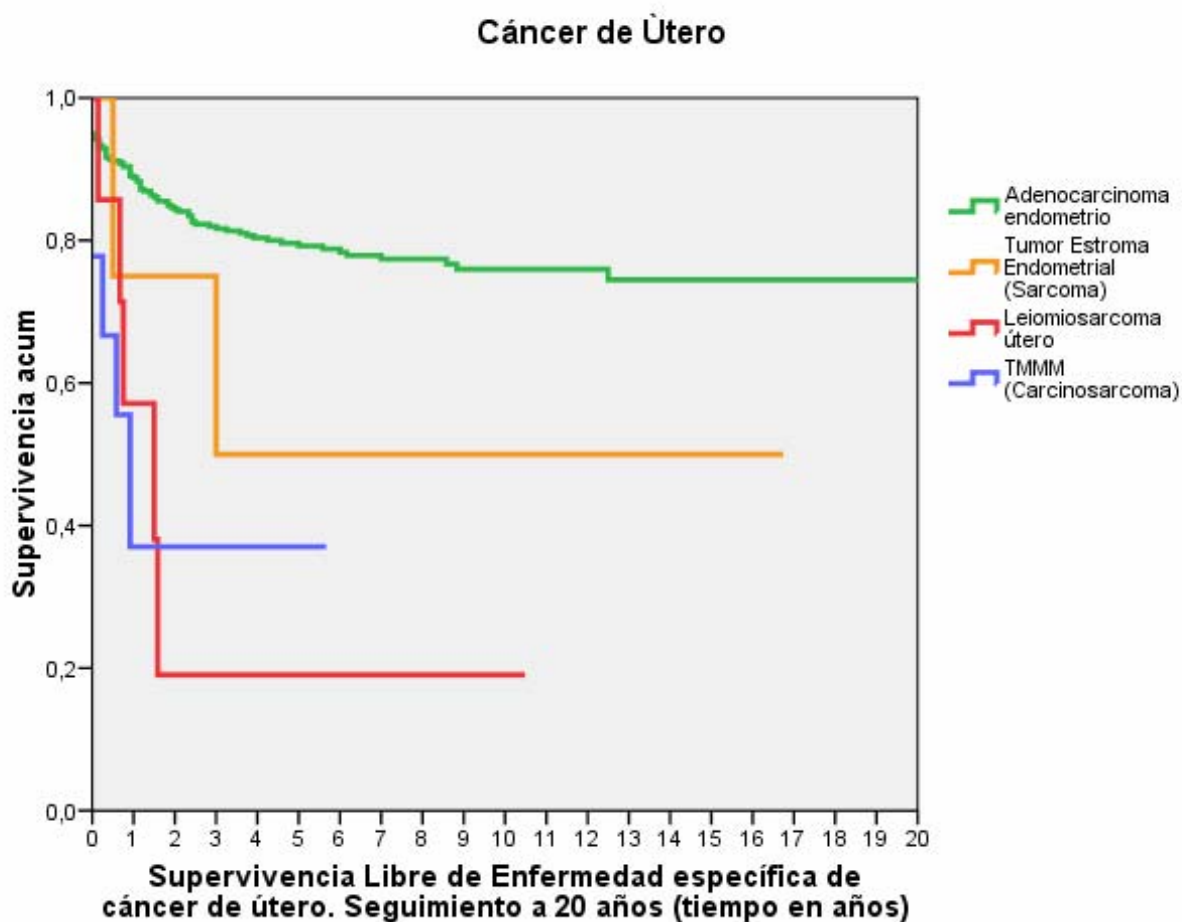
CÁNCER DE CUERPO UTERINO



Cáncer de Cuerpo Uterino	Nº total	Nº de eventos	Censurado	
			Nº	Porcentaje
Adenocarcinoma endometrio	397	76	320	80,8%
Tumor Estroma Endometrial (Sarcoma)	4	2	2	50,0%
Leiomiosarcoma útero	7	5	2	28,6%
TMM (Carcinosarcoma)	9	5	4	44,4%
Log Rank (Mantel-Cox)	Chi-cuadrado 48,262 gl 5		p = 0,0001	

Curva C1.- Curva de Supervivencia Libre de Enfermedad a 5 AÑOS según el tipo HISTOLÓGICO. Serie global de cánceres de cuerpo uterino.

CÁNCER DE CUERPO UTERINO



Cáncer de Útero	Nº total	Nº de eventos	Censurado	
			Nº	Porcentaje
Adenocarcinoma endometrio	397	83	313	79,0%
Sarcoma del Estroma Endometrial	4	2	2	50,0%
Leiomiosarcoma útero	7	5	2	28,6%
TMMM (Carcinosarcoma)	9	5	4	44,4%
Log Rank (Mantel-Cox)	Chi-cuadrado 46,876 gl 5		p = 0,0001	

Curva C2.- Curva de Supervivencia Libre de Enfermedad a 20 AÑOS según el tipo HISTOLOGICO. Serie global de cánceres de cuerpo de útero.

ADENOCARCINOMAS DE ENDOMETRIO

Tabla C12.- Grado histológico de diferenciación en la serie de 366 adenocarcinomas endometriales.

GRADO HISTOLOGICO DE DIFERENCIACIÓN SERIE TOTAL N = 366	Grado I BIEN DIFERENCIADO	Grado II MODERADAMENTE DIFERENCIADO	Grado III POBREMENTE DIFERENCIADO
ADENOCARCINOMA ENDOMETRIOIDE Y SUS VARIANTES N= 322	164 (50,94 %)	103 (31.98 %)	55 (17.08 %)
ADENOCARCINOMA MUCINOSO N= 5	2 (40 %)	3 (60 %)	
ADENOCARCINOMA SEROSO N= 10			10 (100%)
ADENOCARCINOMA DE CELULA CLARA N= 15			15 (100%)
ADENOCARCINOMA MIXTO N= 10	2 (20 %)	4 (40 %)	4 (40 %)
ADENOCARCINOMA INDIFERENCIADO N= 4			4 (100 %)

CÁNCERES DE ENDOMETRIO

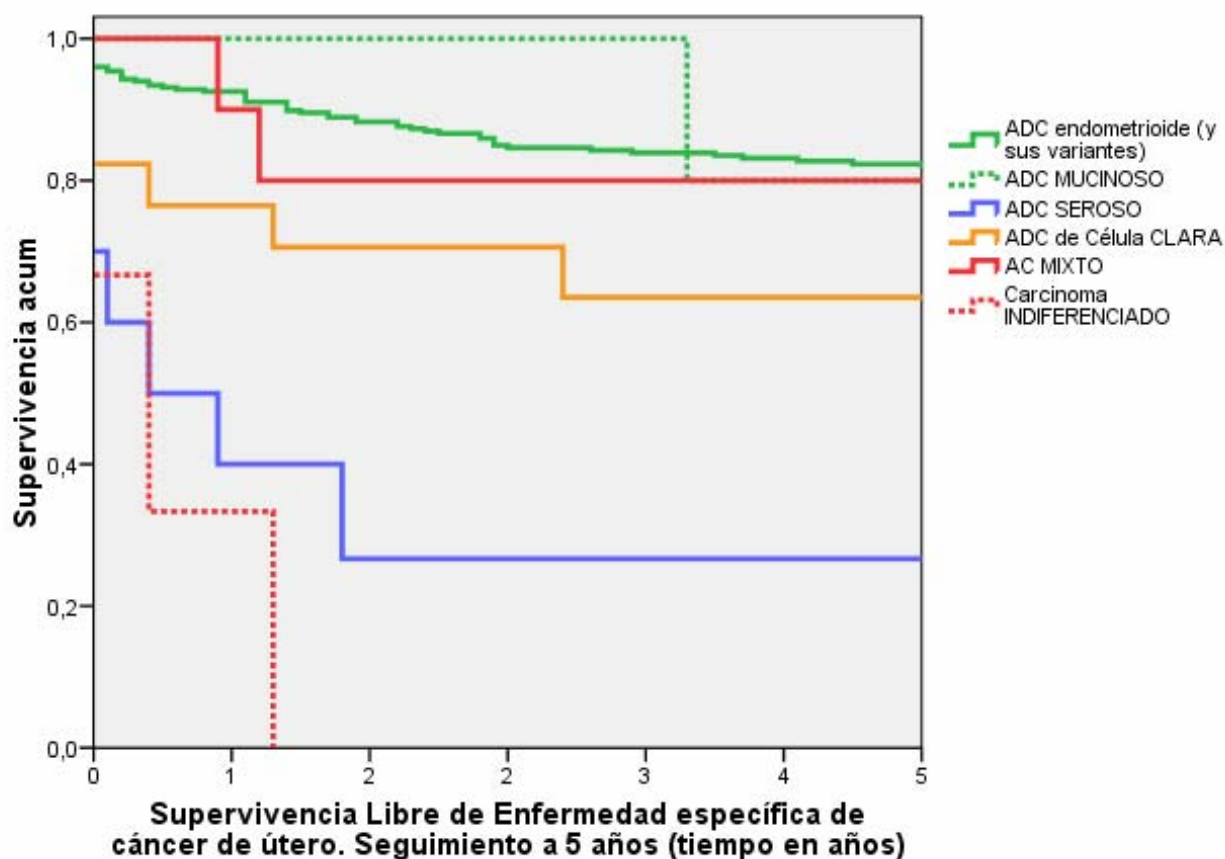
Tabla C13.- Frecuencia de los diferentes ESTADIOS FIGO 2009 dependiendo del TIPO HISTOLÓGICO en la serie total de Cánceres de Endometrio.

Estadio FIGO 2009	ADC ENDO-METRIOIDE	ADC MUCINOSO	ADC SEROSO	ADC CELULA CLARA	ADC MIXTO	ADC IN-DIFERENCIADO	TMMM Carcinosarcoma
Estadio Ia	164 (50,3%)	3 (60%)	2 (22,2%)	7 (50%)	2 (25%)	1 (25%)	
Estadio Ib	87 (26,7%)		1 (11,1%)	3 (21,4%)	1 (12,5%)	1 (25%)	3 (37,5%)
Estadio II	32 (9,8%)	2 (40%)	1 (11,1%)		1 (12,5%)	1 (25%)	
Estadio IIIA	23 (7,1%)		1 (11,1%)	1 (7,1%)	2 (25%)		1 (12,5%)
Estadio IIIB	5 (1,5%)						1 (12,5%)
Estadio IIIC	7 (2,1%)		3 (33,3%)		2 (25%)		1 (12,5%)
Estadio IV	8 (2,5%)		1 (11,1%)	3 (21,4%)		1 (25%)	2 (25%)
Total N=374	326 (100%)	5 (100%)	9 (100%)	14 (100%)	8 (100%)	4 (100%)	8 (100%)

Quando analizamos los diferentes Estadios de FIGO de la serie de CÁNCERES ENDOMETRIALES obtenemos diferentes resultados. Para los endometrioides y sus variantes el 50,3% de los casos fueron Estadio Ia, el 26,7% Estadio Ib, el 9,8% Estadio II, el 10,7% Estadio III, y el 2,5% en Estadio IV. El resto de tipos histológicos se distribuyen de forma similar por los diferentes Estadios. En Estadios avanzados III y IV se encuentran el 43% de los endometrioides, el 55,5% de los serosos, el 28,5% de los de célula clara, el 25% de los indiferenciados y el 62,5% de los carcinosarcomas

ADENOCARCINOMA ENDOMETRIO

Adenocarcinomas de endometrio: subtipo histológico

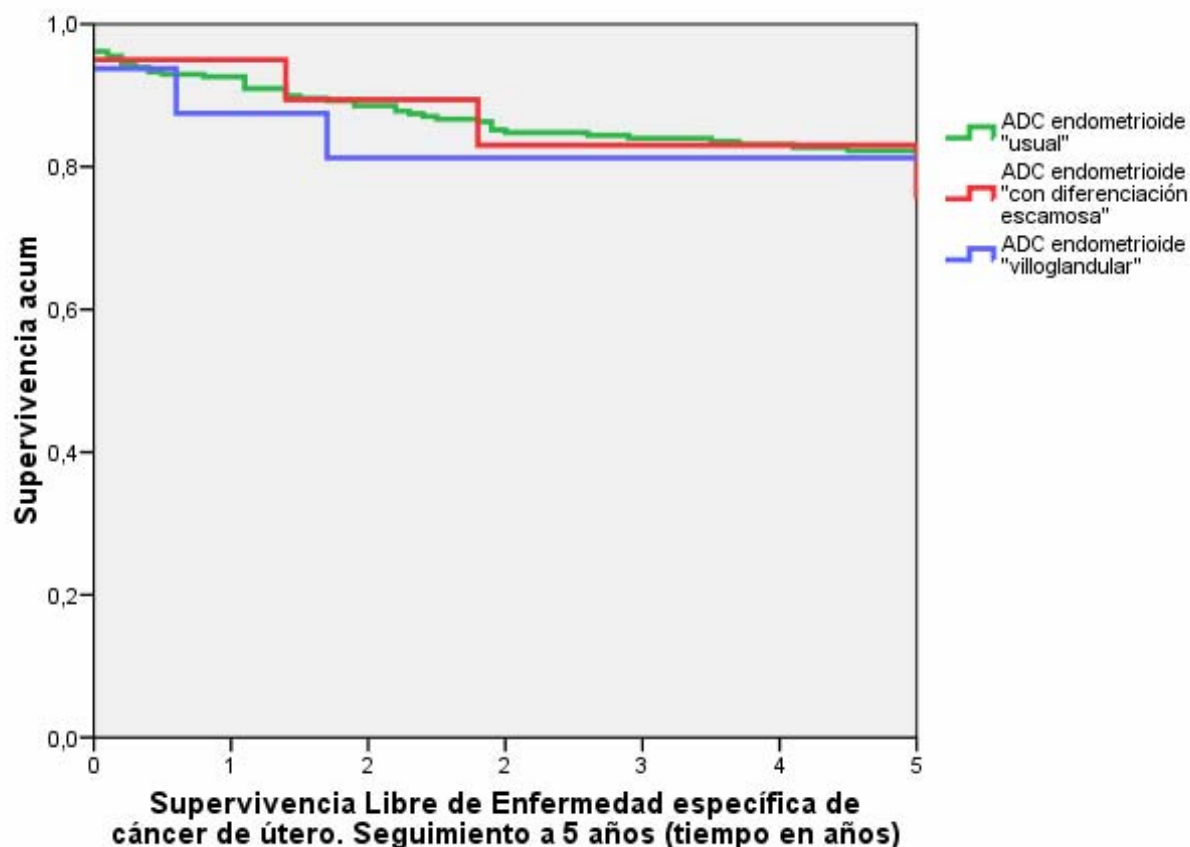


Adenocarcinoma de Endometrio	Nº total	Nº de eventos	Censurado	
			Nº	Porcentaje
ADC endometriode (y sus variantes)	350	58	292	83,4%
ADC MUCINOSO	5	1	4	80,0%
ADC SEROSO	10	7	3	30,0%
ADC de Célula CLARA	17	6	11	64,7%
AC MIXTO	11	2	9	81,8%
Carcinoma INDIFERENCIADO	3	3	0	0,0%
Log Rank (Mantel-Cox)	Chi-cuadrado 90,361 gl 10		p = 0,0001	

Curva C3.- Curva de Supervivencia Libre de Enfermedad a 5 AÑOS según el SUBTIPO HISTOLÓGICO. Serie global de adenocarcinomas de endometriales.

ADC ENDOMETRIO TIPO ENDOMETRIOIDE

Adenocarcinoma endometriode: subtipos histológicos

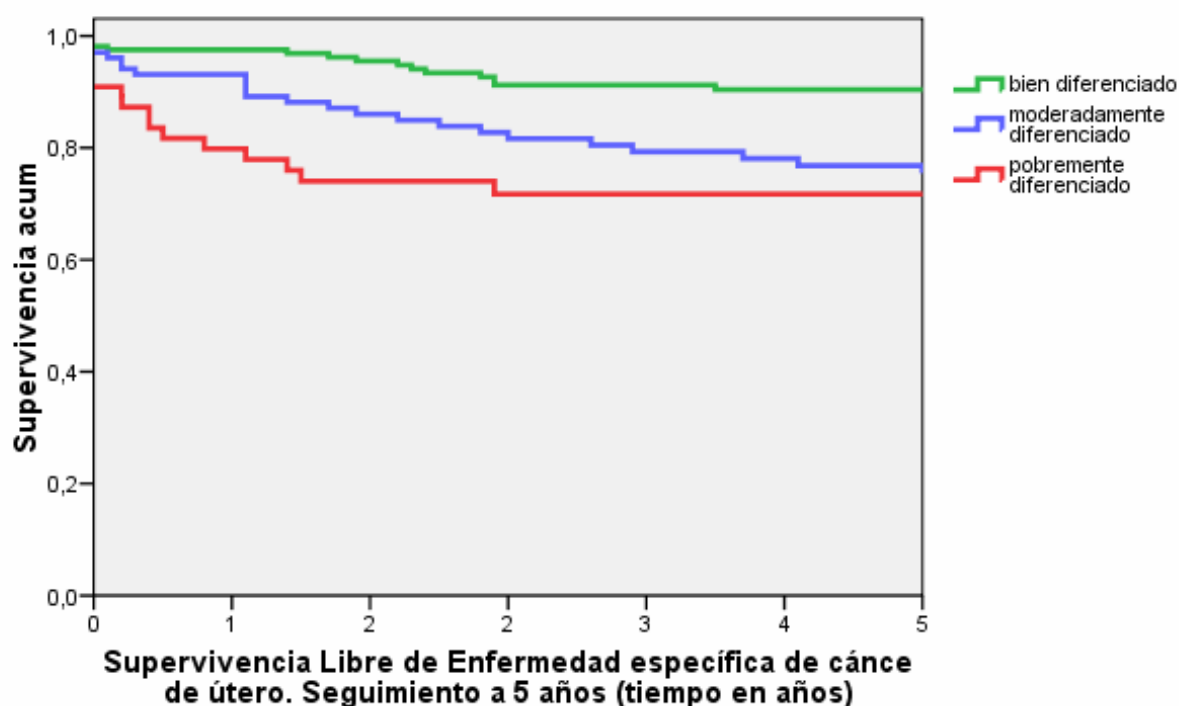


Adenocarcinomas (ADC) endometrioides	Nº total	Nº de eventos	Censurado	
			Nº	Porcentaje
ADC endometriode "usual"	313	51	262	83,7%
ADC endometriode "con diferenciación escamosa"	20	4	16	80,0%
ADC endometriode "villoglandular"	16	3	13	81,3%
Log Rank (Mantel-Cox)	Chi-cuadrado 90,667 gl 13		p > 0,05	

Curva C4.- Curva de Supervivencia Libre de Enfermedad a 5 AÑOS según los SUBTIPOS histológicos del adenocarcinoma endometriode.

ADC ENDOMETRIO TIPO ENDOMETRIOIDE

Grado Histológico (adenocarcinoma endometriode)

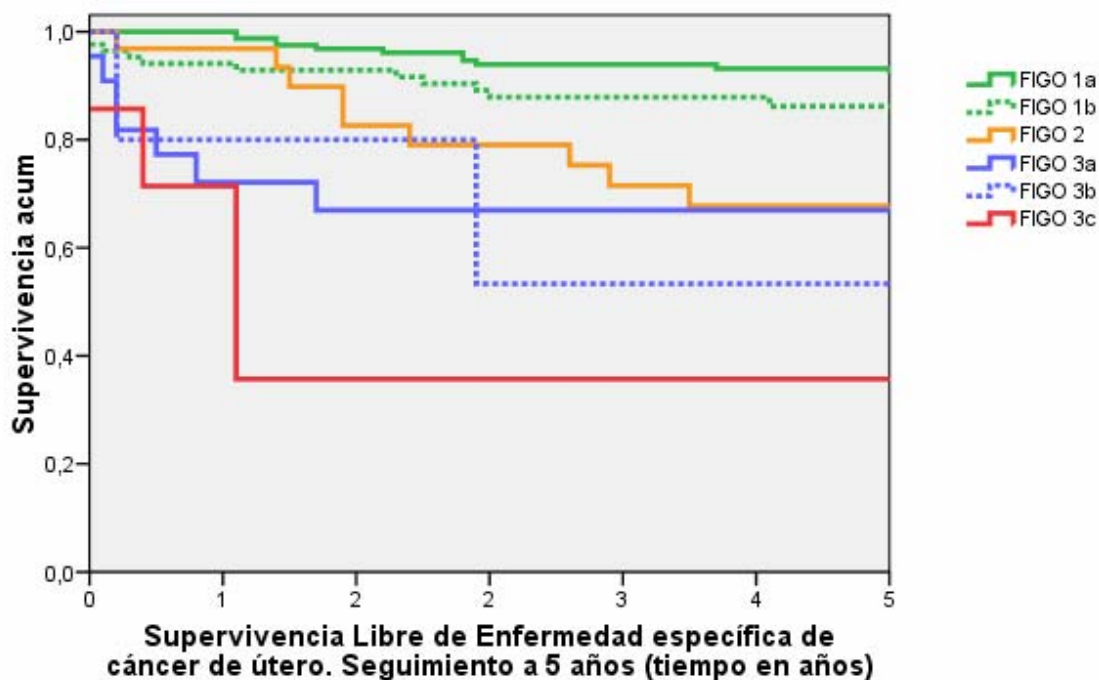


	Grado histológico	Nº total	Nº de eventos	Censurado	
		Nº	Nº	Nº	Porcentaje
ADC endometriode y sus variantes	bien diferenciado	162	14	148	91,4%
	moderadamente diferenciado	102	23	79	77,5%
	pobrementemente diferenciado	55	15	40	72,7%
Global		319	52	267	83,7%
Log Rank (Mantel-Cox)		Chi-cuadrado 15,711 gl 2		p = 0,0001	

Curva C5.- Curva de Supervivencia Libre de Enfermedad a 5 AÑOS según el GRADO HISTOLÓGICO de la serie total de adenocarcinomas endometrioides (y sus variantes).

ADC ENDOMETRIO TIPO ENDOMETRIOIDE

Estadios FIGO 2009 (adenocarcinoma endometrioide)

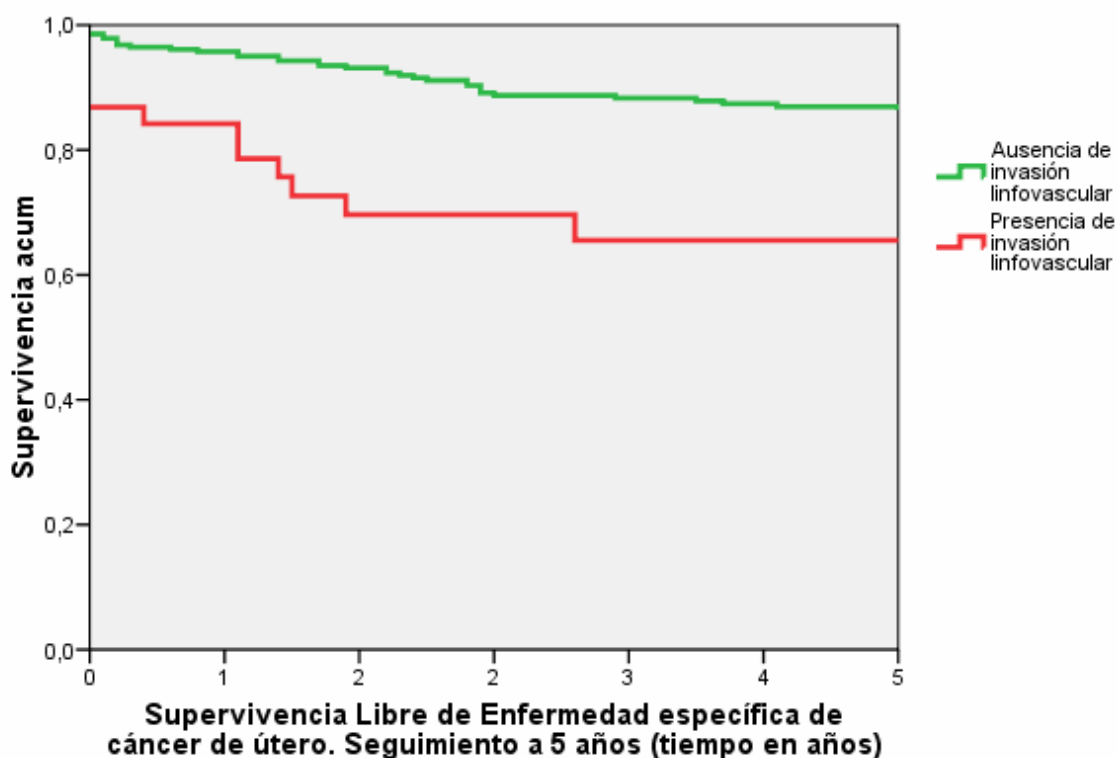


	FIGO	Nº total	Nº de eventos	Censurado	
				Nº	Porcentaje
ADC endometrioide (y sus variantes)	1a	163	11	152	93,3%
	1b	85	11	74	87,1%
	2	32	9	23	71,9%
	3a	22	7	15	68,2%
	3b	5	2	3	60,0%
	3c	7	4	3	42,9%
	4	8	8	0	,0%
Log Rank (Mantel-Cox)		Chi-cuadrado 249,470 gl 6		p = 0,0001	

Curva C6.- Curva de Supervivencia Libre de Enfermedad a 5 AÑOS según los ESTADIOS FIGO 2009 de la serie total de adenocarcinomas endometrioides (y sus variantes)

ADC ENDOMETRIO TIPO ENDOMETRIOIDE

Invasión linfovascular (adenocarcinoma endometriode)



	Invasión linfovascular endometrial	Nº total Nº	Nº de eventos Nº	Censurado	
				Nº	Porcentaje
ADC endometriode (y sus variantes)	Ausencia	282	35	247	87,6%
	Presencia de invasión linfovascular	38	12	26	68,4%
Log Rank (Mantel-Cox)		Chi-cuadrado 52,542 gl 2		p = 0,0001	

Curva C7.- Curva de Supervivencia Libre de Enfermedad a 5 AÑOS según los datos de infiltración linfovascular de adenocarcinomas endometrioides (y sus variantes).

NEOPLASIAS MÚLTIPLES

SERIE DE CÁNCERES DE ENDOMETRIO

Tabla C14.- Frecuencia de NEOPLASIAS MÚLTIPLES en las enfermas de Cáncer de Endometrio

CÁNCER DE ENDOMETRIO Y OTROS DOS CÁNCERES ASOCIADOS		2,6 %	NÚMERO DE CASOS (n = 11)
CÁNCER DE ENDOMETRIO	Cáncer de Mama	Basalioma	3
		Adenocarcinoma Gástrico	1
		Adenocarcinoma de Colon	2
		GIST	1
	Cáncer de Mama Bilateral		4
	ADC de Colon	ADC de Trompa (Síncrono)	1
CÁNCER DE ENDOMETRIO Y OTRA NEOPLASIA MALIGNA ASOCIADA		15,8 %	NÚMERO DE CASOS (n = 66)
CÁNCER DE ENDOMETRIO	Cáncer de Mama		38
	Basalioma		2
	Adenocarcinoma de Colon		5
	GIST (Gástrico ó Colon)		2
	Carcinoma Neuroendocrino de Colon		1
	Cáncer Riñón (Células Claras / Cromóforo)		4
	Leucemia (LMC ó LLC)		2
	Carcinoma Transicional de Vejiga		1
	Carcinoma Escamoso de Esófago		1
	Colangiocarcinoma		1
	Carcinoma de Tiroides		1
	Carcinoma Escamoso de Vagina		1
	Carcinoma Escamoso de Piel		1
	Adenocarcinoma de Páncreas		1
	Adenocarcinoma Mucinoso Ovario		1
	Adenocarcinoma Endometriode de Ovario		1
	Hepatocarcinoma		1
	Sarcoma de Kaposi		1
Trombocitosis esencial		1	
NEOPLASIAS MÚLTIPLES (incluyendo al menos un cáncer de endometrio)		SERIE TOTAL	
		Cánceres Endometriales	
		(77 de 417)	18,4 %

D.- RELACIÓN ENTRE LOS CÁNCERES DE MAMA (CM) Y DE CUERPO UTERINO (CCU)

Se incluyen las dos series de este estudio:

- 2436 enfermas de CM**
- 429 enfermas de CCU**

RELACIÓN ENTRE LOS CÁNCERES DE MAMA (CM) Y DE CUERPO UTERINO (CCU)

Tabla D1.- MOMENTO DE LA PRESENTACION DEL CÁNCER

CCU PREVIO AL CM	CCU SINCRONO AL CM	CCU POSTERIOR AL CM	
15 (29,4 %)	1 (1,9 %)	35 (68,6 %)	
NO TAMOXIFENO		NO TAMOXIFENO	TAMOXIFENO
		4 (11,4 %)	31 (88,6 %)
TOTAL n = 51 ENFERMAS CON CÁNCER DE MAMA Y CÁNCER DE ENDOMETRIO			

RELACIÓN ENTRE TAMOXIFENO Y CÁNCER DE ENDOMETRIO

Tabla D2.- Distribución del cáncer endometrial en mujeres con antecedente de cáncer de mama con y sin tratamiento con Tamoxifeno

	CÁNCER DE MAMA (n= 1385)		
	CM con Tamoxifeno n = 1057 (76,3%)	CM sin Tamoxifeno n= 328 (23,6%)	
CÁNCER ENDOMETRIAL	31 (2,9%)	4 (1,2%)	p = 0,05

El ODDS RATIO del Cáncer de Mama tratado con Tamoxifeno es de 2,448

Cáncer Cuerpo Uterino vs Cáncer de Mama

Tabla D3.- MOMENTO DE LA PRESENTACION del CÁNCER DE CUERPO UTERINO (CCU) con respecto al CÁNCER DE MAMA (CM), según los diferentes TIPOS HISTOLÓGICOS

TOTAL	CCU sin CM	ENFERMAS CON CÁNCER DE CUERPO UTERINO Y DE MAMA			
		ENDOMETRIO PREVIO	ENDOMETRIO SINCRONO	ENDOMETRIO POSTERIOR	
				SIN TAMOXIFENO	CON TAMOXIFENO
Adenocarcinoma ENDOMETRIOIDE y sus variantes	321	7	1	2	23
Adenocarcinoma MUCINOSO	5				
Adenocarcinoma SEROSO	7	2			1
Adenocarcinoma Célula CLARA	14	1			2
Adenocarcinoma MIXTO	8	1		1	1
Adenocarcinoma ESCAMOSO		1			
Carcinoma INDIFERENCIADO	3				1
SARCOMA DEL ESTROMA ENDOMETRIAL	3	1			
LEIOMIO- SARCOMA	6				1
TMMM Carcinosarcoma	5	1		1	2
ADENOSARCOMA		1			
TOTAL n = 423	372 (87,9 %)	15 (3,54 %)	1 (0,2 %)	4 (0,9 %)	31 (7,3 %)

La mayor parte de los Cánceres de Cuerpo Uterino se producen en enfermas que no tienen CM como antecedente (87,9%), pero cuando existe el CM como antecedente personal (12,1%) es mas frecuente su aparición tras el CM (8,2%) que antes (3,5%) y principalmente en los casos asociados al uso de Tamoxifeno

CÁNCERES DE CUERPO UTERINO POSTERIORES AL CÁNCER DE MAMA

Tabla D4.- TIPO histológico de la serie total de Cánceres de Cuerpo Uterino posteriores asociados a CM (n =35)

CÁNCER DE MAMA CON Y SIN TAMOXIFENO	
LEIOMIOSARCOMA	n = 1
ADC de ENDOMETRIO	n = 31
TMMM (CARCINOSARCOMA)	n = 3

Tabla D5.- Tipo histológico de la serie total de cánceres de cuerpo uterino posteriores al CM CON TAMOXIFENO (n = 31)

CANCER DE MAMA CON TAMOXIFENO	
LEIOMIOSARCOMA	n = 1
ADC de ENDOMETRIO	n = 28
TMMM (CARCINOSARCOMA)	n = 2

Tabla D6.- Tipo histológico de la serie total de cánceres de cuerpo uterino posteriores al CM SIN TAMOXIFENO (n = 4)

CANCER DE MAMA SIN TAMOXIFENO	
LEIOMIOSARCOMA	n = 0
ADC ENDOMETRIO	n = 3
TMMM (CARCINOSARCOMA)	n = 1

CÁNCERES DE CUERPO UTERINO POSTERIORES AL CÁNCER DE MAMA CON TAMOXIFENO

Tabla D7.- Intervalo en años entre el diagnóstico del CM CON TAMOXIFENO y el cáncer de cuerpo uterino (n = 31)

SEGUIMIENTO EN AÑOS	1 años	2 años	3 años	4 años	5 años	6 años	7 años	8 años	9 años	10 años	
LEIOMIOSARCOMA						1					
ADC ENDOMETRIOIDE		5	1	4	2			1	3	3	
ADC MIXTO											
ADC CÉLULA CLARA										1	
ADC INDIFERENCIADO		1									
ADC SEROSO											
TMMM (CARCINOSARCOMA)										1	
SEGUIMIENTO EN AÑOS	11 años	12 años	13 años	14 años	15 años	16 años	17 años	18 años	19 años	≥ 20 años	
LEIOMIOSARCOMA											
ADC ENDOMETRIOIDE	1		1		1					1	
ADC MIXTO							1				
ADC CÉLULA CLARA							1				
ADC INDIFERENCIADO											
ADC SEROSO			1								
TMMM (CARCINOSARCOMA)										1	

El intervalo de aparición tras el CM en usuarias de Tamoxifeno, para los ADC endometriales fue de 13 tumores los primeros 5 años y 15 tumores los 15 años siguientes. Para los TMMM no se detectó tumor los primeros 5 años y 2 tumores los 15 años siguientes. El único caso de leiomiomasarcoma se produjo a los 6 años tras el diagnóstico de CM.

CÁNCERES DE CUERPO UTERINO POSTERIORES AL CÁNCER DE MAMA SIN TAMOXIFENO

Tabla D8.- Intervalo en años entre el diagnóstico del CM SIN TAMOXIFENO y el cáncer de cuerpo uterino (n = 4)

SEGUIMIENTO EN AÑOS	1 años	2 años	3 Años	4 años	5 años	6 años	7 años	8 años	9 años	10 años
LEIOMIOSARCOMA										
ADC ENDOMETRIOIDE	1									
ADC MIXTO		1								
ADC CÉLULA CLARA										
ADC INDIFERENCIADO										
ADC SEROSO										
TMM (CARCINOSARCOMA)	1									
SEGUIMIENTO EN AÑOS	11 años	12 años	13 Años	14 años	15 años	16 años	17 años	18 años	19 años	≥ 20 años
LEIOMIOSARCOMA										
ADC ENDOMETRIOIDE										1
ADC MIXTO										
ADC CÉLULA CLARA										
ADC INDIFERENCIADO										
ADC SEROSO										
TMM (CARCINOSARCOMA)										

El intervalo de aparición tras el CM en no usuarias de hormonoterapia, para los adenocarcinomas endometriales fue de 2 tumores los primeros 5 años y 1 tumores los 15 años siguientes. Para los carcinosarcomas se detectó únicamente 1 tumor los primeros 5. No se diagnosticó ningún subtipo histológico de adenocarcinoma seroso o de células claras

Cáncer Cuerpo Uterino en enfermas con o sin Cáncer de Mama

Tabla D9.- Distribución de los TIPOS histológicos si el Cáncer de Cuerpo Uterino se presenta de manera aislada o si la enferma tiene a su vez un Cáncer de Mama

Tipo Histológico	Enfermas sólo con Cáncer de Cuerpo Uterino	Enfermas sólo con Cáncer de Cuerpo Uterino y Mama	TOTAL
Adenocarcinoma ENDOMETRIOIDE y sus variantes	321 (86,3 %)	33 (64,7%)	354
Adenocarcinoma MUCINOSO	5 (1,3 %)		5
Adenocarcinoma SEROSO	7 (1,9 %)	3 (5,9 %)	10
Adenocarcinoma Célula CLARA	14 (3,8 %)	3 (5,9 %)	17
Adenocarcinoma MIXTO	8 (2,2 %)	3 (5,9 %)	11
Adenocarcinoma ESCAMOSO		1 (2,0 %)	1
Carcinoma INDIFERENCIADO	3 (0,8 %)	1 (2,0 %)	4
SARCOMA DEL ESTROMA ENDOMETRIAL	3 (0,8 %)	1 (2,0 %)	4
LEIOMIO-SARCOMA	6 (1,6 %)	1 (2,0 %)	7
TMMM Carcinosarcoma	5 (1,6 %)	4 (7,8 %)	9
ADENOSARCOMA		1 (2,0 %)	1
SERIE TOTAL	372	51	423

$p < 0,0001$

Existen diferencias significativas cuando comparamos los diferentes frecuencias de los tipos histológicos del grupo de enfermas con solo Cáncer de Cuerpo Úterino frente al grupo de que además tuvieron Cáncer de Mama

Adenocarcinoma de endometrio en enfermas con o sin Cáncer de Mama

Tabla D10.- GRADO HISTOLÓGICO de los ADENOCARCINOMAS (ADC) ENDOMETRIALES al comparar si el Cáncer Endometrio se presenta de manera aislada o si la enferma tiene a su vez un CM

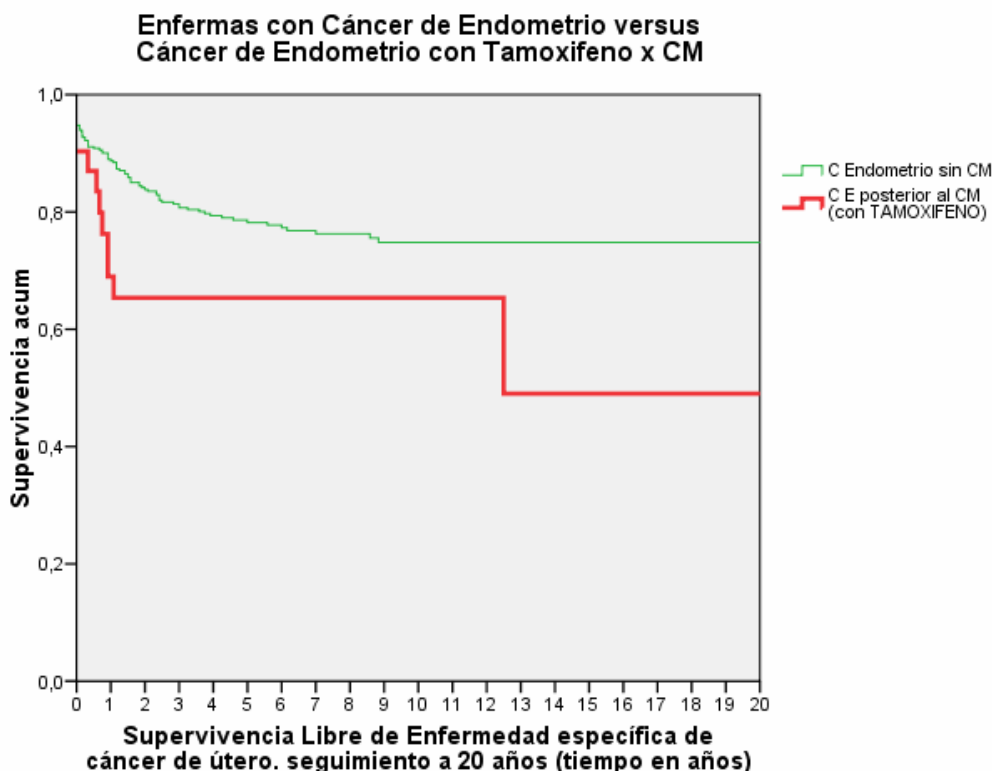
GRADO HISTOLÓGICO	ENFERMAS SÓLO CON ADC de ENDOMETRIO	ENFERMAS CON ADC de ENDOMETRIO y de MAMA	TOTAL
Grado I BIEN DIFERENCIADO	155 (47,5 %)	13 (33,3 %)	168
Grado II MODERADAMENTE DIFERENCIADO	100 (30,7 %)	10 (25,6 %)	110
Grado III POBREMENTE DIFERENCIADO	71 (21,8 %)	16 (41,0 %)	87
SERIE TOTAL	268	39	365
p = 0,02			

Adenocarcinoma de endometrio en enfermas con o sin Cáncer de Mama

Tabla D11.- Distribución de los ESTADIOS FIGO del Cáncer de Endometrio incluyendo solo ADENOCARCINOMAS (ADC) al comparar si el Cáncer Endometrio se presenta de manera aislada o si la enferma tiene a su vez un CM.

FIGO 2009	ENFERMAS SÓLO CON ADC de ENDOMETRIO	ENFERMAS CON ADC de ENDOMETRIO y de MAMA	TOTAL
Ia	161 (49,5 %)	17 (43,6 %)	178
Ib	85 (26,2 %)	8 (20,5 %)	93
II	34 (10,5 %)	3 (7,7%)	37
IIIa	21 (6,5 %)	6 (15,4 %)	27
IIIb	5 (1,5 %)		5
IIIc	8 (2,5 %)	4 (10,3 %)	12
IV	11 (3,4 %)	1 (2,6 %)	12
SERIE TOTAL	325	39	364
p > 0,05			

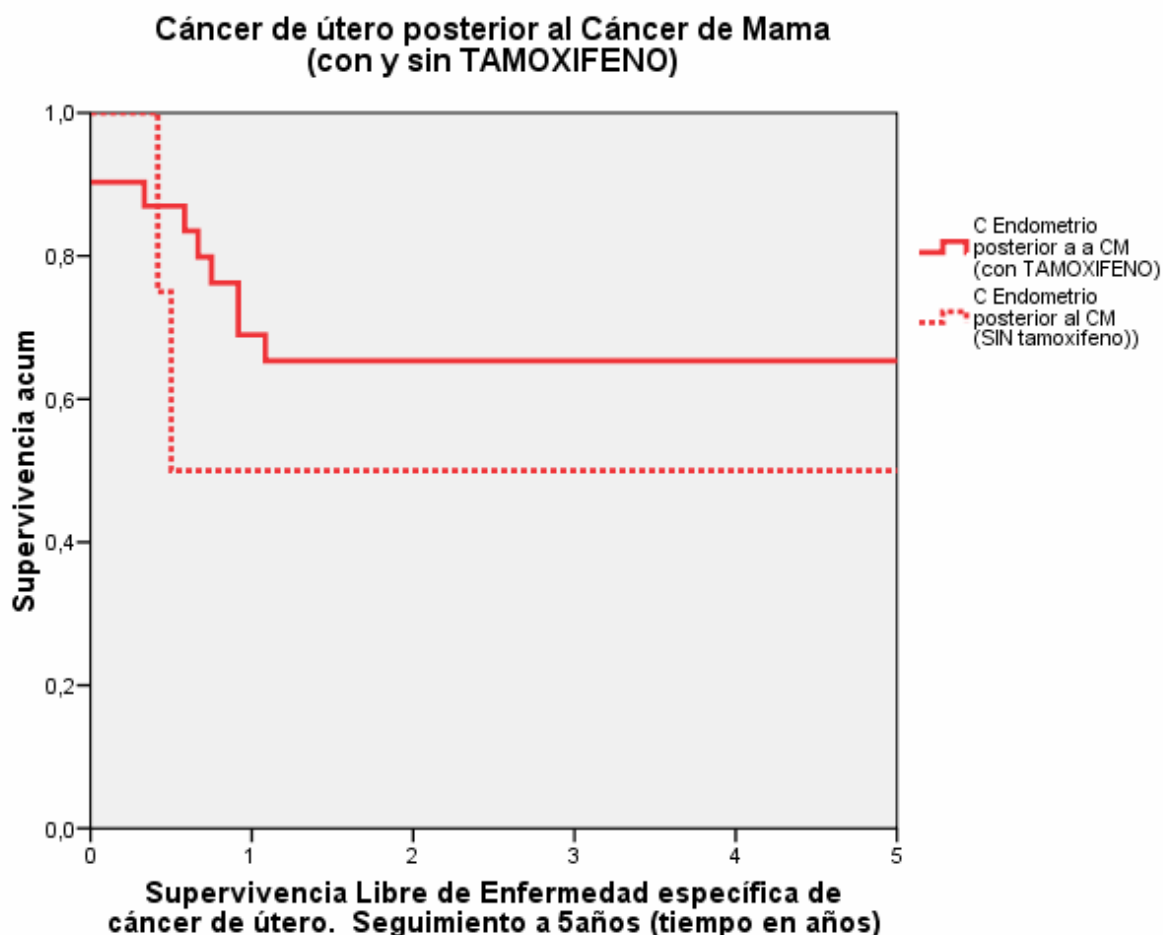
CÁNCER DE ENDOMETRIO EN ENFERMAS CON Y SIN CÁNCER DE MAMA (TRATADAS CON TAMOXIFENO)



SUPERVIVENCIA LIBRE DE ENFERMEDAD A 5 AÑOS				
	Nº total	Nº de eventos	Nº Censurado	Porcentaje
CE sin CM	383	77	306	79,9%
CE+CM (TAMOXIFENO)	31	10	21	67,7%
Global	414	87	327	79,0%
Log Rank (Mantel-Cox)	Chi-cuadrado 3,786 gl 1		p = 0,052	
SUPERVIVENCIA LIBRE DE ENFERMEDAD A 20 AÑOS				
CE sin CM	383	83	300	78,3%
CE+CM (TAMOXIFENO)	31	11	20	64,5%
Global	414	94	320	77,3%
Log Rank (Mantel-Cox)	Chi-cuadrado 4,162 gl1		p = 0,041	

Curva D1.- Curva de Supervivencia Libre de Enfermedad en las enfermas con CE sin CM y enfermas de CE con CM y uso de Tamoxifeno. Valoración A 5 AÑOS y A 20 AÑOS

CÁNCER DE ENDOMETRIO EN ENFERMAS CON CÁNCER DE MAMA (CON Y SIN TRATAMIENTO TAMOXIFENO)



	Nº total	Nº de eventos	Censurado	
			Nº	Porcentaje
CE posterior a a CM (con TAMOXIFENO)	31	10	21	67,7%
CE posterior a CM (SIN TAMOXIFENO)	4	2	2	50,0%
Global	35	12	23	65,7%
Log Rank (Mantel-Cox)	Chi-cuadrado 0,579 gl 1		p = 0,447	

Curva D2.- Curva de supervivencia libre de enfermedad en las enfermas con CE y CM posterior, asociado o no al uso de TAMOXIFENO. VALORACIÓN A 5 AÑOS

E.- ESTUDIO HISTEROSCÓPICO

**SERIE PERSONAL DE 547 HISTEROSCOPIAS
CONSECUTIVAS**

Tabla E1.- Motivos para la realización de la Histeroscopia

	Número de enfermas	Porcentaje
PÓLIPO ENDOMETRIAL ECOGRÁFICO	240	43,8 %
METRORRAGIA	120	21,9 %
ENGROSAMIENTO ENDOMETRIAL ECOGRÁFICO	91	16,6 %
HIPERMENORREAS	43	7,8 %
MIOMA SUBMUCOSO ECOGRÁFICO	21	3,8 %
ATIPIAS GLANDULARES CITOLÓGICAS	14	2,5 %
HIPERPLASIA ENDOMETRIAL ECOGRÁFICA	8	1,4 %
OTROS	10	1,8 %
SERIE TOTAL	547	100%

Tabla E2.- Motivos para la realización de la histeroscopia en enfermas a tratamiento con TAMOXIFENO

	Número de enfermas	Porcentaje
ENGROSAMIENTO ENDOMETRIAL ECOGRÁFICO	33	68,8 %
PÓLIPO ENDOMETRIAL ECOGRÁFICO	10	20,8 %
METRORRAGIA	4	8,3 %
ELEVACIÓN DEL ANTÍGENO CARCINO-EMBRIONARIO SÉRICO	1	2,1 %
SERIE TOTAL	48	100%

Tabla E3.- Hallazgos PATOLÓGICOS PROLIFERATIVOS ENDOMETRIALES en la serie de 547 histeroscopias, tras el estudio anatomopatológico de la biopsia

HISTEROSCOPIAS		Número de enfermas	Porcentaje
Patología proliferativa endometrial 359 (65,62%)	PÓLIPO ENDOMETRIAL	314	57,4%
	HIPERPLASIA ENDOMETRIAL	20	3,6%
	CÁNCER ENDOMETRIAL	25	4,5%
No patología proliferativa endometrial		188	34,3%
Serie TOTAL n = 547			100%

Tabla E4.- Motivos para la realización de la histeroscopia en enfermas con resultado final de Cáncer Endometrial (n = 25)

	Número de enfermas	Porcentaje
METRORRAGIA	13	52 %
ENGROSAMIENTO ENDOMETRIAL ECOGRÁFICO	4	16 %
PÓLIPO ENDOMETRIAL ECOGRÁFICO	4	16 %
ATIPIAS GLANDULARES CITOLÓGICAS	3	12 %
DOLOR PÉLVICO	1	4 %
SERIE TOTAL	25	100%

Tabla E5.- Hallazgos PATOLÓGICOS PROLIFERATIVOS ENDOMETRIALES en las 48 histeroscopias en usuarias de TAMOXIFENO de la serie total, tras el estudio anatomopatológico de la biopsia

HISTEROSCOPIAS En usuarias de Tamoxifeno		Número de enfermas	Porcentaje TOTAL)
Patología proliferativa endometrial 30 (62,5%)	PÓLIPO ENDOMETRIAL	28	58,3%
	HIPERPLASIA ENDOMETRIAL	1	2,08%
	CÁNCER DE ENDOMETRIO	1	2,08%
No patología proliferativa endometrial		18	37,5%
Serie TOTAL n = 48		48	100,0%

Tabla E6.- Valor predictivo positivo de la HISTEROSCOPIA para la la patología endometrial proliferativa. Serie de 547 histeroscópias

VPP para el polipo endometrial	0,88 (88%)
VPP para la hiperplasia endometrial	0,50 (50%)
VPP para el cáncer de endometrio	1,00 (100%)
VPP para la patología proliferativa endometrial	0,85 (85%)

Tabla E7.- Valor predictivo positivo de la ECOGRAFIA PÉLVICA en relación a la serie TOTAL de 547 histeroscopias

VPP de la ecografía para el polio endometrial	0,68 (68%)
VPP de la ecografía para la hiperplasia endometrial	0,00 (00%)
VPP de la ecografía para el cáncer de endometrio	0,50 (50%)
VPP de la ecografía para el engrosamiento endometrial	0,64 (64%)
VPP de la ecografía para la patología proliferativa endometrial	0,76 (76%)

Discusión de resultados

A.- CÁNCER DE MAMA

La serie global de Cáncer de Mama (CM) consta de 2436 enfermas que han sido seguidas de forma exhaustiva por nuestro Grupo de Estudio alcanzando en más de 450 mujeres un seguimiento clínico superior a los 20 años. La media de supervivencia global de esta serie a los 5 años fue de 54,4 meses, a los 10 años de 99,1 meses, a los 15 años de 133,7 meses y los 20 años de 167,2 meses (**Curva A1**).

Cuando la supervivencia global de la serie total de enfermas de CM la analizamos dividiéndola en dos grupos dependiendo de la edad en el diagnóstico, encontramos una peor supervivencia global en el grupo de 50 o más años al compararla con las enfermas menores de 50 años, ya que la esperanza de vida - o sea, la probabilidad de morir por cualquier causa - es menor en las mujeres mayores. Obviamente, estas diferencias alcanzaron significación estadística tanto a los 10 como a los 20 años (**Curva A2**).

Nuestra serie de 2436 enfermas de Cáncer de Mama (CM) incluye mujeres diagnosticadas durante diferentes décadas: 46 enfermas fueron diagnosticadas en la década de los años 70, 406 enfermas en los años 80, 819 enfermas en los años 90 y 1165 en la década del 2000 (**Tabla A1**). Todas ellas fueron seguidas de forma exhaustiva desde el punto de vista clínico: desde un total de 2436 enfermas controladas en un año, hasta 1108 enfermas seguidas a 10 años alcanzando un seguimiento de ≥ 20 años un total de 454 mujeres con CM (**Tabla A2**).

La edad media en el momento del diagnóstico (**Tabla A3**) del CM de esta serie de enfermas fue de 57,65 años (rango de 29 a 95 años y desviación típica de 13,55 años). Con un 31,6% de ellas (769 enfermas) diagnosticadas antes de los 50 años y supuestamente

todavía con función ovárica activa, y el 68,4% de los casos (1667 enfermas) lo fueron a una edad de 50 años o más y con una función ovárica supuestamente inactiva (**Tabla A4**).

El grupo y Rh sanguíneo que presentaron las enfermas fue porcentualmente similar a lo que habitualmente encontramos en la población gallega sin ninguna patología determinada (**Tabla A5**). El 38,5% fueron grupo 0, el 51,4% fueron del grupo A.

El 52% de los casos de CM se localizaron en la mama izquierda (**Tabla A7**). De la serie global de 2436 enfermas de CM, el 11,41% (278 casos) presentaron cánceres de mama bilaterales (**Tabla A8**). Según Foote y Stewart⁵⁴⁴ "...el antecedente más frecuente de cáncer de mama es el de haber sido diagnosticada previamente de un cáncer en la mama opuesta". Nuestro número de casos es superior al 5,1 % encontrado por Adami y cols.⁵⁴⁵ en su serie de 1285 enfermas de CM. Una posible respuesta sería el amplio número de pacientes de nuestra serie y el largo seguimiento que en casi el 25% de los casos es superior a 20 años.

En nuestro estudio, es mas frecuente localizar el cáncer de mama primario a nivel del cuadrante superior externo, lo que parece lógico al ser en esta área donde se sitúa la mayor parte de la glándula mamaria⁵⁴⁶ (**Tabla A9**). En la mayoría de los estudios no parece existir relación entre el pronóstico y la localización (cuadrante) del CM primario⁵⁴⁷.

En nuestra Serie el 9,1% de los casos podemos considerarlos como hereditarios (**Tabla A10**). Consideramos la definición de Cáncer de Mama Hereditario como: aquellos casos con historia familiar de cáncer de mama en 3 ó más parientes de primer o segundo grado (incluida la probando) de diferentes generaciones; en aquellas familias en las que los cánceres de mama se concentran en la misma generación, sólo se clasificarán como hereditarios si el cáncer de mama de la probando corresponde a un CM bilateral y/o su edad de presentación es inferior o igual a 40 años⁴²⁰. Basándonos en estas características y con un seguimiento máximo a 20 años de 767 enfermas de CM, detectamos un 9,1% de casos de Cáncer de Mama Hereditario (70 casos). Cameselle al estudiar en nuestra Área (Sur de Pontevedra) una serie consecutiva de 254 CM, observó que en el momento del diagnóstico el 23,6% (60 de 254) de las enfermas tenían el antecedente de al menos un familiar con CM de primer y/o segundo grado, y por lo tanto podía ser clasificadas en la categoría de CM Familiar. Al comparar estos antecedentes con un grupo control pudo constatar que estos mismos antecedentes familiares de CM sólo se observaban en el 12,2% de las mujeres sanas ($p < 0,05$). Lynch y cols.⁴⁷⁰ observaron un aumento del número de enfermas

catalogadas de cáncer de mama hereditario a medida que aumentaba el tiempo de seguimiento. En un trabajo previo de nuestro grupo de investigación⁵³² estos porcentajes fueron del 5 % en el momento del diagnóstico, del 6 % a los 5 años y del 8 % al finalizar un seguimiento medio de más de doce años. El seguimiento global en nuestra serie ha sido de 20 años, con un volumen de enfermas muy alto lo que justifica los resultados.

La **Curva A3** analiza la Supervivencia Global del CM entre las enfermas consideradas como de tipo hereditario (70 casos) frente a las que no (678 casos). No detectamos diferencias estadísticamente significativas en un seguimiento a 10 años. Estos resultados son similares a los descritos por Verhoog y cols. (1998)⁵⁴⁸ que estudiaron los rasgos histopatológicos y el seguimiento de 49 enfermas de CM hereditario con mutaciones en la línea germinal de BRCA-1 y 196 CM esporádicos, encontrando un significativo incremento de neoplasias con receptores hormonales (estrógenos y progesterona) negativos y de tumores bilaterales entre los casos hereditarios. Pese a tener estas características, la supervivencia global y libre de enfermedad fue similar para ambos grupos (CM hereditario y CM esporádico). Para Lynch y cols. (1998)⁴⁷¹ las evidencias con respecto al pronóstico en los CM hereditarios (CMH) presentan una paradoja. El CMH con BRCA1 tiene marcadores de mal pronóstico (aneuploidía, grado elevado, índices altos de proliferación celular) pero mejores tasas de supervivencia sin enfermedad, mientras que el CMH con BRCA2 tiene marcadores neutros pero un comportamiento peor. Esta paradoja todavía no ha sido explicada.

En nuestra serie global de CM el 21,5% de las enfermas fueron calificadas como grado I de diferenciación celular del tumor^{428,429}, el 39,5% un grado II y el 39% un grado III (**Tabla A11**). Nuestros resultados son similares a los de Freedman y cols. (1979)⁵⁴⁹. En la **Curva A4** observamos diferencias significativas ($p < 0,05$) al comparar entre si los grupos de enfermas con CM grado I, II, y III en base a la supervivencia global a los 10 años. Estas diferencias concuerdan con las publicadas por Freedman y cols.⁵⁴⁹ y García Vilanova y cols.⁵⁵⁰ para una supervivencia global a 10 años.

De la serie global de 2424 CM el 90,4% de los casos se corresponde a carcinomas infiltrantes, el 8,8% a carcinomas in situ y el 0,8% a carcinomas in situ con microinfiltración (**Tabla A13**), proporciones similares a las publicadas en otras series¹⁸². Analizando la Supervivencia Global según los grados de infiltración (in situ, in situ con microinfiltración e infiltrante) de la serie global sobre 2350 CM, encontramos diferencias significativas ($p <$

0,05) cuando las comparamos entre si (**Curva A5**). La menor supervivencia global a los 10 años se presenta en el grupo de tumores infiltrantes como es lógico.

En general el tipo histológico más frecuente es el carcinoma ductal infiltrante (CDI). En nuestra serie (**Tabla A14**) el CDI representa el 81,2% de los CM, porcentaje aceptado clásicamente como habitual. Tavasoli ¹⁸² refiere una frecuencia del 5 al 15% para el carcinoma lobulillar infiltrante, porcentaje similar al 8,1% de nuestra serie

En relación con el componente intraductal extenso (definido como la presencia junto al tumor infiltrante de un componente intraductal in situ que representa el 25 % o más de la neoplasia maligna y en las cuales el carcinoma ductal in situ está presente en el tejido circundante normal), lo presentaron el 4,4% de las enfermas de CM de nuestra serie (**Tabla A15**). Cuando comparamos la supervivencia global a 10 años según la presencia o no de componente intraductal extenso en los informes anatomopatológicos de la serie global sobre 2139 CM (**Curva A6**), no encontramos diferencias significativas ($p > 0,05$). Sinn y cols.⁵⁰⁶ encuentran asociación entre la presencia de componente intraductal extenso y metástasis axilares en tumores en estadios precoces pT1b lo que empeoraría la supervivencia de estas enfermas.

En la **Tabla A16** mostramos la Supervivencia Global a 10 años para las enfermas con CM de nuestra serie cuando éste se asocia o no a la Enfermedad de Paget del pezón. En nuestro estudio existen diferencias estadísticas ($p < 0,05$) entre las enfermas de CM con o sin Enfermedad de Paget asociada, por lo que las enfermas que lo presentan en esta serie (**Curva A7**), tienen menor supervivencia global a los 10 años. En la Enfermedad de Paget de la mama el pronóstico depende del tumor mamario asociado⁵⁰⁷.

El tamaño medio del tumor de mama en nuestra serie fue de 2,68 cm (**Tabla A17**). Analizando solo el tamaño tumoral de la mama mediante el sistema TNM (pT) de la serie global sobre 2004 CM (**Curva A8**), encontramos diferencias significativas ($p < 0,05$) cuando comparamos la Supervivencia Global a los 10 años entre los distintos grupos "pT". Rosen y cols.⁵¹¹ estudiaron una población de enfermas de CM con ganglios negativos para metástasis y observaron la presencia de recurrencia y muerte en el 20% de las mujeres con tumores menores de 1 cm y en el 30 % de las enfermas con tumores de 1 a 2 cm de diámetro. Así mismo los tumores pequeños asociados con axila positiva tienen mejor pronóstico que los tumores grandes con axila positiva. Datos que confirman al "tamaño

tumoral” como factor influyente en la supervivencia de las enfermas, y coincidente con nuestros datos.

Sobre un total de 1912 enfermas, el 54,3% (1038 enfermas) no tenían metástasis ganglionares axilares (**Tabla A18**). Del restante 45,7% de casos (874 enfermas) con metástasis en ganglios axilares, un 25,3% del total presentaron afectación de 1 a 3 ganglios y el 20,4% del total una afectación de 4 o más ganglios. Cuando valoramos las metástasis ganglionares axilares según el Sistema pTNM, el 53,9% de las enfermas de nuestra serie total fueron pN0, el 0,4% pN0(i+), el 1,4% pN1mic, el 24,1% pN1a, el 12,4% pN2a, el 7,5% pN3a, el 0,2% pN3b y el 0,2% pN3c (**Tabla A19**). Analizando la afectación metastásica axilar de nuestra serie (**Curva A9**), encontramos diferencias significativas ($p < 0,05$) cuando comparamos la supervivencia global a los 10 años entre los grupos con axila negativa, afectación axilar de 1 a 3 ganglios y afectación ganglionar de 4 o más ganglios. La afectación metastásica de los ganglios linfáticos de la axila y el número de ganglios afectados constituye el principal factor de riesgo de enfermedad sistémica ulterior⁵⁰⁸ confirmando nuestros datos. Cuanta mayor afectación ganglionar axilar menor supervivencia.

En nuestra serie, el 13,3% de las enfermas presentan un carcinoma mamario in situ, el 1,2% un carcinoma in situ con microinfiltración, el 24,4% un Índice Pronóstico de Nottingham (IPN) bueno, el 39,2% un IPN intermedio y un 21,9% un IPN malo (**Tabla A20**). Cuando valoramos la supervivencia global a los 10 años de nuestra serie total a través del Índice Pronóstico de Nottingham (**Curva A10**), encontramos diferencias significativas ($p < 0,05$). Nuestros datos son similares a los de Elston y cols.⁵¹².

En nuestra serie total, más del 50% de los CM se encuentran en Estadio Clínico basado en el Sistema TNM³⁴³ II o superior: estadio 0 el 10,9%, estadio I el 27,3%, estadio II 38,8%, estadio III 21% y estadio IV el 2% (**Tabla A21** y **A22**). Valoramos a través del Estadiaje Clínico del cáncer de mama de la AJCC³⁴³ la serie global sobre 1908 CM, y encontramos diferencias significativas ($p < 0,05$) cuando comparamos la Supervivencia Global a los 10 años entre los distintos estadios (**Curva A11**). Estos datos son similares a los expuestos por Haigh y Giuliano⁵²⁶ que en el años 2000 calificaron como el predictor más potente de supervivencia en enfermas de cáncer de mama, el Estadio de la enfermedad en el momento del diagnóstico.

En nuestra serie total de CM la expresión molecular de receptores para estrógenos en los tumores fue: el 63,3% de los casos positivos, el 26,5% negativa, el 10% dudosa y el 0,2% no valorable (**Tabla A23**). El número de tumores con receptores positivos para estrógenos de nuestra serie es inferior a las publicadas por Dunnwald y cols.⁵¹⁸ y Nadji y cols.⁵¹⁹ que lo sitúan en un 75-80% de los casos. Probablemente el 10% de tumores dudosos de nuestro estudio explican la diferencia de resultados. Valorando la expresión tumoral de receptores para los estrógenos la serie global sobre 1807 CM, encontramos diferencias significativas ($p < 0,05$) cuando comparamos la Supervivencia Global a los 10 años entre enfermas que sus tumores expresaban receptores positivos, negativos y dudosos para estrógenos (**Curva A12**). Estos datos se correlacionan con múltiples publicaciones^{515,516,517}. La distribución de la curva de los casos "dudosos" similar a la de los "positivos" nos hace pensar que probablemente la mayoría de aquellos sean positivos.

La expresión molecular de receptores para progesterona de los tumores mamarios de la serie fue: el 33,1% de los casos positivos, el 50,9% negativa, el 15,6% dudosa y el 0,4% no valorable (**Tabla A24**). La expresión neoplásica de Cerb2 (HER2) fue positiva en el 20,9% de los casos, el 72,4% fue negativa, el 5,7% dudosa y el 1% no valorable (**Tabla A25**). Estos datos son similares a los de Marco en el año 2008⁵¹⁵. En cuanto a la expresión neoplásica proliferativa Ki 67, nuestra serie demostró una proliferación igual o mayor del 20% en el 43,2% de los casos, el 25,1% un índice de 10 al 19%, y el 31,7% un índice menor del 10% (**Tabla A26**). En la práctica consideramos tumores con alta actividad proliferativa los que presentan 20% o más de sus células positivas a este antígeno⁵¹⁵. En general un alto índice Ki 67 se asocia a otros factores que indican mal pronóstico por su correlación positiva con el índice mitótico y el grado histológico, y una correlación negativa con la expresión de los receptores hormonales⁵⁵¹.

En nuestra serie el 10,8% de los tumores fueron positivos para la Citoqueratina 5, el 88,1% fueron negativos y el 1,1% no valorables (**Tabla A27**). Según De Castro⁴⁶⁵ la Citoqueratina 5 fue el marcador que permitió clasificar un mayor porcentaje de CM de Tipo Basal, el 9,2 % del total de CM de la serie publicada. La expresión de la proteína p53 fue negativa en el 74,6% de las enfermas y el 5,1% no valorable (**Tabla A28**). Quintela-Senra y cols.⁵⁵² (2001) realizaron una revisión crítica sobre la proteína p53 y el cáncer de mama en el año 2001, y destacan que la frecuencia de la p53 mutada en el cáncer de mama varía de un país a otro.

Globalmente, en nuestra serie de 2436 CM, los factores pronósticos clásicos mostraron una buena correlación con la supervivencia global. En los CM infiltrantes, el Índice Pronóstico de Nottingham se comportó como un magnífico marcador pronóstico, separando eficazmente tres subgrupos: un 28,6 % de CM de buen pronóstico, un 45,8 % de CM pronóstico intermedio y un 25,6 % de CM de mal pronóstico.

Al agrupar los CM según la nueva clasificación molecular observamos las siguientes frecuencias (**Tabla A29**): 69,4 % CM de tipo Luminal A (711 de 1025), 11,5 % Luminal B (118 de 1025), 10,9 % HER-2 (112 de 1025), 4,8 % tipo Basal (49 de 1025) y como Triple Negativo al 3,4 % (35 de 1025). Los CM de tipo Luminal A mostraron la mejor curva de supervivencia (**Curva A13**) y los CM de Tipo Basal la peor. Los CM Triple negativo sin diferenciación basal y los HER-2 tuvieron un pronóstico intermedio entre los subtipos Luminal A y Basal. El CM tipo Luminal B presentó un pronóstico intermedio ligeramente superior a los CM triple negativos sin diferenciación basal. Nuestros porcentajes en relación con los diferentes subtipos moleculares y sus curvas de supervivencia global coinciden con lo publicado por la mayoría de los autores⁴⁶⁵.

De la serie total de CM, el 71,9% de las enfermas fueron tratadas con Tamoxifeno (**Tabla A30**), el 1,5% con Tamoxifeno conjuntamente con Inhibidores de la Aromatasa, el 4,2% solo con Inhibidores de la Aromatasa y el 22,3% no recibieron ningún tipo de tratamiento hormonal. Nadji y cols.⁵¹⁹ sitúan el porcentaje de tumores con receptores positivos para los estrógenos (y por tanto susceptibles de tratamiento con Tamoxifeno) en un 75-80% de los casos. Cuando valoramos estos datos dependiendo de la edad del diagnóstico con el límite en 50 años, las enfermas de 50 años o más de edad utilizaron Tamoxifeno en un 81,6% de casos y no lo utilizaron en un 11,5%. Estas proporciones se invierten en las enfermas de menos de 50 años, que utilizaron Tamoxifeno en un 37,4% de casos y no lo utilizaron en un 60,7%. Allegra⁵⁵³ publicó que las enfermas de CM de 40 a 49 años expresan receptores para estrógenos en un 44% mientras que a los 70 años supera el 69%.

B.- PATOLOGÍA ENDOMETRIAL EN LAS 2436 ENFERMAS CON CÁNCER DE MAMA

En nuestra serie de 2434 enfermas de cáncer de mama (CM) a las que hemos seguido exhaustivamente durante un máximo de 20 años, observamos que el 9,5 % del total de enfermas (231 casos) presentaron patología endometrial proliferativa, mientras que el 90,5 % (2205 de 2436) de las enfermas de CM nunca llegó a desarrollar patología endometrial proliferativa a lo largo de su vida. El 7,26 % (177 de 2436) fueron diagnosticadas de pólipos endometriales, un 0,57 % (14 de 2436) de hiperplasia endometrial, un 0,16 % (4 de 2436) tuvieron metástasis en el endometrio y el 1,47 % (36 de 2436) de las enfermas de CM fueron también diagnosticadas de un cáncer de endometrio. Curiosamente, en la serie total de enfermas con CM también hemos observado un Leiomioma de útero y una enferma con un Adenocarcinoma de Cérvix (**Tabla B1**).

En la literatura médica, la mayoría de los estudios muestran frecuencias similares de patología proliferativa endometrial en mujeres con antecedentes de CM: Neven⁹⁵ en 1989 (13,5% de pólipos endometriales y 1,69% de hiperplasias endometriales) y Lahti¹⁷⁷ en 1993 (21,3% de pólipos endometriales y 2,9% de hiperplasias endometriales).

Nuestro estudio abarca toda la historia médica de las enfermas, lo que incluye un seguimiento endometrial previo y posterior a su proceso oncológico mamario. Es difícil encontrar un estudio similar, la mayoría son prospecciones desde el inicio del CM, y principalmente valoran el efecto endometrial del CM tratado con Tamoxifeno, utilizando como controles los CM no tratados con Tamoxifeno. Para poder comparar nuestros resultados con los de la literatura médica utilizamos estudios casos-control y unificamos los grupos de CM que utilizan y no utilizan Tamoxifeno obteniendo una muestra de mujeres con CM más comparable con nuestra serie. Cohen y cols.¹⁶⁰ (1997) mediante un estudio de casos-control prospectivo de 202 enfermas de CM asintomáticas con y sin tratamiento con Tamoxifeno, detectaron 16 casos (7,92 %) de pólipos endometriales y 24 casos (11,88 %) de hiperplasias endometriales. Maurgeri y colaboradores⁴⁸ (2001) en un estudio similar de 228 enfermas de CM observaron 17 casos (7,45 %) de pólipo y 17 casos (7,45 %) de

hiperplasia. Para el cáncer endometrial Stewart y cols.⁵⁵⁴ (1992) en un estudio prospectivo sobre 747 enfermas de CM detectaron 2 casos (0,26 %) de cáncer endometrial. Ribiero y cols.⁵⁵⁵ (1998) en un seguimiento de características similares, de 961 enfermas de CM con y sin Tamoxifeno, detectaron 2 casos (0,20 %) de cáncer endometrial.

Estos datos son similares a los obtenidos por nosotros en nuestra serie, pero llama la atención el bajo número de pacientes con hiperplasia endometrial en nuestra serie. Creemos que nuestros datos se ajustan más a una realidad cotidiana en poblaciones no seleccionadas y en áreas geográficas como la gallega donde la obesidad no es por el momento un problema tan importante de salud pública y por tanto la prevalencia de la hiperplasia endometrial es baja¹⁷⁰. Según Korhonen y cols.¹⁶⁸ (1997) las hiperplasias endometriales se encuentran en el 0.5% y el 5% de todos los especímenes endometriales, por lo que las variaciones en su detección son muy amplias.

De todos los casos de patología endometrial de nuestra serie (9,5 %), las enfermas diagnosticadas de pólipo endometrial tuvieron una edad media de 59,29 años (**Tabla B2**), las diagnosticadas de hiperplasia endometrial una edad media de 52,71 años, las diagnosticadas de cáncer endometrial una edad media de 66 años y las que presentaron metástasis sobre el endometrio una edad de 65,75 años.

En la población general los pólipos suelen encontrarse en mujeres de más de 35 años⁵⁵⁶ (1999) y aunque ocurren en un amplio rango de edad, son más comunes en las mujeres en la cuarta y quinta década, volviéndose menos frecuentes después de los sesenta años de edad^{143,144}. La hiperplasia ocurre principalmente en mujeres perimenopáusicas, ya que sus ciclos frecuentemente son anovulatorios, pero también en mujeres postmenopáusicas con niveles estrogénicos endógenos elevados (obesidad) o que están recibiendo estrógenos exógenos^{170,171,172}. Finalmente el cáncer endometrial es una enfermedad asociada a la postmenopausia^{207,209,212} y a edades avanzadas. Su incidencia es mayor por encima de los 59 años en la población general²⁰¹. Nuestros datos concuerdan con los ya publicados previamente^{557,558,559}.

Cuando valoramos las diferencias en la edad media en el diagnóstico de las diferentes patologías endometriales de nuestra serie de mujeres con CM (**Tabla B3**), sólo observamos diferencias estadísticamente significativas al comparar la edad media de la patología benigna endometrial (pólipo e hiperplasia) con la edad media del cáncer de endometrio. En

el resto de las comparaciones las diferencias son $> 0,05$. El cáncer endometrial afecta a enfermas de CM a edades superiores que lo hace el pólipo o la hiperplasia endometrial.

Del total de pólipos endometriales, el 77,4 % (137 de 177) se diagnosticaron con posterioridad al CM, aunque un porcentaje del 19,2 % lo fueron antes y un 3,3% de manera sincrónica al diagnóstico de CM (**Tabla B4**).

Por tanto nuestros datos indican una alta frecuencia de pólipos detectados tras el CM. Esta observación es similar a la reportada por Neven y cols.⁹⁵ en un grupo de 59 enfermas de cáncer de mama (estudio casos-control prospectivo) donde encontraron tras el CM: 8 casos de pólipos endometriales (13,55 %), y los estudios de Latí y cols.¹⁷⁷ sobre 103 enfermas de CM (estudio casos-control prospectivo) con 22 casos de pólipos endometriales (21,35 %) tras el CM. Frecuencias superiores a las de la población general como las reportadas por Merino y cols.⁵⁶⁰ (2009) en la población general a la que se le realiza una histerectomía por patología benigna, con el resultado de un 7,4% de pólipos (422 casos) sobre un total de 5,683 histerectomías. Es posible que las enfermas con CM tengan una predisposición especial al desarrollo de pólipos endometriales o bien que algo relacionado con su CM lo induzca (¿el uso de hormonoterapia?).

Cuando analizamos detenidamente los resultados observamos que la mayoría de estas lesiones fueron detectados en los primeros años tras el diagnóstico de CM, como indica el **Histograma B1**, y la posible asociación o inducción del pólipo por el Tamoxifeno (hormonoterapia del CM) es poco probable dado el escaso tiempo de acción del fármaco²⁵⁹. Cohen y cols.¹⁶⁰ al publicar su serie de 16 pólipos endometriales desarrollados en 202 enfermas tras el CM y que utilizaban Tamoxifeno o no, no encontró diferencias significativas entre estos dos grupos. Por lo tanto parece poco probable que sea el Tamoxifeno la causa de esta alta frecuencia. Es posible que las enfermas con CM tengan unas características especiales que favorezcan el desarrollo de pólipos endometriales o bien que, dada la alta prevalencia de pólipos asintomáticos en la población general, muchos pólipos asintomáticos sean diagnosticados en las enfermas por CM al realizar ecografías endometriales protocolizadas¹⁰⁵ que no son indicadas en la población general y por tanto no se llegan a diagnosticar.

En la **Tabla B5** detallamos le evolución del seguimiento clínico realizado tras el diagnóstico del CM y los sucesivos diagnósticos de pólipo endometrial en la serie total de 2433 enfermas de CM. En nuestra Tesis, llegamos a completar un seguimiento clínico de

≥20 años hasta en 454 enfermas. Observamos que la mayor parte de los pólipos se diagnostican entorno a los 3 años, 9 años y 16 años tras el CM.

Intentamos conocer la edad media en el diagnóstico del CM dependiendo del momento en que se diagnostica el pólipo endometrial (**Tabla B6**). Las enfermas con pólipos diagnosticados antes del CM tuvieron una edad media de 62,35 años, el grupo de pólipo sincrónico una edad media de 60,5 y el grupo de pólipo posterior al CM una edad media de 54,21 %.

En nuestra serie la edad media de detección de pólipo endometrial es de 59,9 años y la edad media del diagnóstico del CM de 57,65 años (D.S. 13,55 años). Por tanto es frecuente encontrar mujeres mayores de 60 años con el diagnóstico de pólipo endometrial antes que el de CM. Las mujeres más jóvenes de la serie son diagnosticadas de pólipo endometrial generalmente después de el de mama, tras el seguimiento genital al que se exponen detectándose pólipos endometriales asintomáticos.

Cuando comparamos la edad media del diagnóstico del CM dependiendo del momento del diagnóstico del pólipo endometrial (**Tabla B7**) solo se encuentran diferencias altamente significativas al comparar la edad en el diagnóstico de CM en el grupo con pólipos detectados antes de su cáncer con aquellas que los fueron después ($p < 0,0001$). A la mujer que se le diagnostica un CM a edades avanzadas, tiene más tiempo para ser diagnosticada de pólipo previamente. Aquellas enfermas de CM más jóvenes, en las que el seguimiento de su enfermedad incluye controles ecográficos uterinos¹⁰⁵, serán diagnosticadas de pólipos asintomáticos que en otras situaciones no lo serían por ser asintomáticos^{145,146,147}. En el resto de casos analizados no se encontraron diferencias.

Cuando intentamos valorar si el uso de Tamoxifeno puede tener relación con la detección de pólipos en mujeres con CM (**Tabla B8**), no encontramos diferencias significativas en nuestra serie total ($P > 0,05$). Debemos tener presente que en la población general la prevalencia del pólipo endometrial es alta, entorno al 25%^{128,148}. Tampoco Cohen¹⁶⁰ encontró diferencias significativas en el grupo de enfermas de CM a tratamiento con Tamoxifeno. El hecho de no observar diferencias significativas ($p > 0,05$) en la frecuencia de pólipos endometriales entre las enfermas de CM con Tamoxifeno (8 %) y sin Tamoxifeno (5,7 %), junto con el hallazgo de observar un primer pico en el histograma de frecuencias en torno a los 5 primeros años tras el diagnóstico del CM podría ser explicado por un exceso de sobrediagnósticos ecográficos de pólipos en el seguimiento clínico de

estas mujeres. El segundo pico en frecuencia, entre el noveno y décimo año de seguimiento, podría llegar a explicarse por la estimulación estrogénica del Tamoxifeno sobre el endometrio.

En la serie de 2433 enfermas de CM se diagnosticaron 14 casos de hiperplasia endometrial (0,57 % de la serie total) (**Tabla B9**). El 71,4 % de las hiperplasias endometriales (10 enfermas) fueron detectadas antes del diagnóstico del CM. Del total de hiperplasias endometriales, sólo el 28,6 % (4 de 14) se diagnosticaron con posterioridad al CM.

Diferentes autores han estudiado la incidencia de hiperplasia en las enfermas de CM: Neven y cols.⁹⁵ en 59 enfermas de CM con y sin utilización de Tamoxifeno detectaron 1 caso (1,69 %), Latí y cols.¹⁷⁷ en 103 enfermas de CM detectaron 3 casos (2,91 %) y Cohen y cols.¹⁶⁰ de 202 enfermas de CM detectaron 24 casos (11,88 %). El rango de frecuencia en estas publicaciones es muy amplio. Llama la atención que de los pocos casos detectados en nuestra serie, más de 2 tercios lo fueran antes del diagnóstico de CM

El **Histograma B2** y la **Tabla B10** muestran la evolución en el tiempo del diagnóstico de las hiperplasias endometriales en la serie de CM de 2433 enfermas: los 4 casos de hiperplasias tras el CM fueron detectados a los 3, 5 y 10 años.

La edad media de la detección del CM agrupando a las enfermas según el momento del diagnóstico de la hiperplasia endometrial en relación al CM se muestra en la **Tabla B11**. En el grupo de hiperplasia diagnosticada antes del CM la edad media del CM fue de 60,10 años y tras el CM fue de 61,08 años. La mayor parte de las hiperplasias se detectaron antes del CM y en enfermas que su cáncer lo desarrollaron entorno a los 60 años de edad media. Debemos recordar que en general la hiperplasia se diagnostica en la perimenopausia y según Reed y cols.¹⁸¹ (2009) la máxima incidencia de hiperplasia atípica entre los 60 y 64 años y las no atípicas entre los 50 y 54 años.

El hecho de que la mayoría de las hiperplasias se detecten antes del cáncer de mama hace pensar en que no existe una relación directa con el CM y sus tratamientos.

Cuando se comparan las edades al diagnóstico del CM según el momento de detección de la hiperplasia endometrial (**Tabla B12**), encontramos diferencias significativas ($p < 05$). Las hiperplasias previas serán enfermas mayores que las que lo presentan después. Es más probable que una mujer diagnosticada de CM a edades avanzadas haya sido diagnosticada previamente de hiperplasia.

La hiperplasia endometrial puede seleccionar un subgrupo de mujeres con alta susceptibilidad de desarrollar posteriormente CM. Podría existir una asociación entre esta susceptibilidad y el universo de los tumores endometriales tipo I de Bokhman²¹⁸ donde existe una relación con estados de hiperestrogenismo, hiperplasia endometrial, alta expresión celular de receptores hormonales³²⁸ y asociación a mutaciones del gen PTEN^{317,329,330}.

Cuando comparamos las mujeres con CM que han utilizado Tamoxifeno (962 enfermas) y las que no (363 enfermas) y su relación con la hiperplasia endometrial (**Tabla B13**) no observamos diferencias estadísticamente significativas ($p > 0,05$) en la frecuencia de hiperplasia endometrial entre las enfermas de CM con Tamoxifeno (0,7 %) y sin Tamoxifeno (0,5 %). Neven y cols.⁹⁵ tampoco encuentran diferencias significativas en la distribución de las hiperplasias endometriales en 30 enfermas de CM sin Tamoxifeno y 29 enfermas de CM con Tamoxifeno. Tampoco Lahti y cols.¹⁷⁷ entre enfermas de CM (50 usuarias de Tamoxifeno y 52 sin el) ni Cohen y cols.¹⁶⁰ con 175 enfermas de CM usuarias de Tamoxifeno y 27 que no.

En nuestra serie total de 2433 enfermas de CM (**Tabla B14**) se detectaron 36 casos de cánceres endometriales (lo que supone un 1,47 % del total). En el 30,5 % de los casos (11 enfermas) se produjo antes del diagnóstico del CM, en el 2,7 % de los casos (1 enferma) durante el diagnóstico del CM y en el 66,6 % de los casos (24 enfermas) después del CM. En las dos terceras partes de los casos, el cáncer endometrial se detectó después del diagnóstico del CM.

Estudios diseñados para valorar el efecto del Tamoxifeno sobre el endometrio, pueden servirnos para aproximarnos a la frecuencia de cáncer de endometrio (CE) en mujeres con CM con y sin tratamiento con Tamoxifeno. Las publicaciones de Fornander y cols.²⁴¹ (1998) con 1846 enfermas de CM valoradas (estudio randomizado) y 14 casos de CE (0,75 %), Fisher y colaboradores²⁴⁹ (1994) con 2843 enfermas de CM (estudio randomizado) y 17 casos de CE (0,59 %), Anderson y cols.²⁴² (1992) con 3538 enfermas de CM (estudio casos-control) y 20 casos de CE (0,56 %), Robinson y cols.²⁴⁴ (1995) con 586 casos de CM (estudio casos-control) y 8 casos de CM (1,36 %), Curtis y cols.²⁴³ (1996) con 87323 enfermas con CM (cohorte no randomizado) y 457 casos de CE (0,52 %). Todos estos estudios valoran los cánceres de endometrio desarrollados durante el diagnóstico y seguimiento del CM. Nuestro estudio abarca toda la vida de las enfermas. Cuando excluimos

los CE anteriores al CM, la incidencia de cáncer de endometrio en la serie de CM alcanza el 0,98 %, similar a las anteriores publicaciones.

Cuando valoramos la frecuencia anual de presentación de cáncer de endometrio en mujeres que han padecido CM (24 casos) iniciamos el seguimiento de 2436 enfermas de CM, y completamos el seguimiento a los 5 años en 1686 casos, a los 10 años en 1108 casos, a los 15 años en 683 casos y finalmente a los 20 años en 454 casos (**Tabla B15**). En los primeros 5 años se detectaron 11 casos de cáncer endometrial, en los siguientes 5 años 7 casos, en los siguientes 5 años 2 casos, y en los últimos 5 años 4 casos. En los primeros 10 años tras el diagnóstico de CM se detectaron 18 casos (75%) de los cánceres endometriales.

La edad media del diagnóstico del CM (agrupando a las pacientes según el momento del diagnóstico del cáncer endometrial) se muestra en la **Tabla B16**. En el grupo de cáncer endometrial diagnosticado antes del CM la edad media fue de 64,64 años, durante el CM fue de 61 años y tras el CM fue de 61,08. Las enfermas de la serie, cuando presentaron cáncer endometrial, lo hicieron a una edad media por encima de los 60 años.

Cuando comparamos las edades medias del CM entre el grupo con CE previo al CM y el grupo posterior (**Tabla B17**), no observamos diferencias estadísticamente significativas ($p > 0,05$). La edad del diagnóstico del CM parece no tener relación con el momento de desarrollar el CE.

Los tipos histológicos de nuestra serie de 36 casos de cáncer endometrial en 2434 enfermas de CM (**Tabla B18**) son los siguientes: el 86,1 % de los casos pertenecen a carcinomas epiteliales (83,3 % adenocarcinomas endometriales y 2,8% carcinoma indiferenciado), el 11,1 % a neoplasias mixtas mesenquimales y epiteliales (8,3 % carcinosarcomas y 2,8 % adenosarcoma) y el 2,8 % a neoplasias mesenquimales (tumor del estroma endometrial).

En la población general el adenocarcinoma de endometrio es el cáncer endometrial más frecuente²⁷⁰, mientras que los sarcomas uterinos son tumores poco frecuentes²⁹⁰ y según Meden y cols.²⁹¹ suponen solo el 3 % de todos los cánceres uterinos.

En nuestra serie de enfermas con CM los sarcomas detectados supusieron 13,9 % del total, una tasa elevada. Esto podría explicarse por la asociación de terapias con Tamoxifeno utilizadas en el CM, como así lo refieren las publicaciones de Bergman²⁴⁶ (2000), Clarke²⁴⁷ (1993), Clement²⁴⁸ (1996) y Arici³⁰¹ (2000). Aunque también existen otras publicaciones que

asocian el uso de Tamoxifeno al desarrollo de tumores poco agresivos: Neven⁴⁷ (1998), Deligdisch¹⁵³(2000) y Fisher²⁴⁹ (1994).

La edad de las pacientes al diagnóstico del cáncer endometrial en nuestra serie de 36 casos (**Tabla B19**) fue de: 65,1 años para el adenocarcinoma endometrial (83 años para el único caso de carcinoma indiferenciado), 49 años el único caso de tumor del estroma endometrial, 74,3 años para los 3 casos de carcinosarcomas y 67 años para el único caso de adenosarcoma.

Los cánceres endometriales de la serie superan la edad de 60 años (a excepción del único caso de tumor del estroma endometrial) y es más elevada en las neoplasias que poseen algún componente tumoral mesenquimal. El cáncer de cuerpo uterino afecta principalmente a mujeres por encima de los 59 años^{133,201}. Según Spanos²⁹⁷ y Nordal²⁹⁸ en un amplio estudio poblacional noruego, los carcinosarcomas y adenosarcomas suelen presentarse en mujeres de edad avanzada.

La edad media del diagnóstico del CM cuando agrupamos a las enfermas según el tipo histológico de cáncer endometrial desarrollado (**Tabla B20**) dio como resultado: 60,4 años para el adenocarcinoma de endometrio, 62 años en el tumor del estroma endometrial, 70,6 años en carcinosarcomas, 81 años en el carcinoma indiferenciado y 70 años para el adenosarcoma.

Todas las mujeres que padecieron cáncer de endometrio, fueron diagnosticadas de su cáncer de mama con una edad media superior a los 60 años, y en general con edades medias más altas cuando los tumores tuvieron componentes mesenquimales neoplásicos.

Cuando valoramos en qué momento del diagnóstico del CM se desarrolla el cáncer endometrial (**Tabla B21**), observamos que en nuestra serie de 2434 enfermas de CM con 36 casos de cáncer endometrial, en 11 casos fue anterior, en 1 caso durante y en 24 casos después del CM. Si estos datos los analizamos por subtipos histológicos observamos que: el 26,6 % (8 casos) de los adenocarcinoma se diagnostican antes, el 3,3 % (1 caso) durante y el 70% (21 casos) después del CM, el único caso de tumor del estroma endometrio se produjo antes del CM así como el único caso de adenosarcoma, el 33,3 % (1 caso) de los carcinosarcomas se produjeron antes del CM y el 66,6 % (2 casos) después, y el único caso de carcinoma indiferenciado se produjo después del CM.

La mayoría (66,6 %) de los CE fueron diagnosticados después del CM. Del total de 5 casos de CE con componente sarcomatoso mesenquimal, el 60 % de los casos se

produjeron después del CM. La mayor parte de los adenocarcinomas y carcinosarcomas se desarrollaron tras el CM.

C.- CÁNCER DE ENDOMETRIO SERIE GLOBAL DE 429 ENFERMAS CON CÁNCER DE CUERPO UTERINO

La serie total de Cáncer de Cuerpo Uterino (CCU) la componen 429 enfermas (**Tabla C1**), e incluye: 417 enfermas con cánceres de endometrio primarios, metastásicos (5 enfermas) y leiomiomas (7 enfermas). Aproximadamente el 25% de las enfermas fueron diagnosticadas antes de la década del año 2000.

La edad media de la serie total (**Tabla C2**) fue de 65,43 años (D.S. 16,60) resultados similares a los publicados en todo el mundo^{201,202,207,208}. Los leiomiomas afectaron a mujeres más jóvenes, con una media de edad de 57,14 años (D.S. 13,12). Seguidamente se encuentran las metástasis sobre el endometrio (63,20 años y D.S. de 16,60) y finalmente los cánceres endometriales primarios, con una edad media de 65,59 años (D.S. 11,53).

De la serie total de 422 Cánceres de Endometrio (descartando los 7 casos de leiomiomas uterinos –miometriales-) el 1,18% correspondieron a metástasis en el endometrio (5 enfermas) (**Tablas C3-4**), datos que concuerdan con los encontrados en la literatura²⁸⁴.

En la serie de adenocarcinomas de endometrio (**Tabla C5**) las enfermas tenían como antecedentes la menarquia a los 12,96 años, una media de 2,08 gestaciones, 1,89 partos a término, 0,19 abortos y la edad del primer parto a los 26,33 años. En la serie de carcinosarcomas endometriales (**Tabla C6**) las enfermas tenían como antecedente la menarquia a los 13,01, una media de 0,83 gestaciones y partos a término, 0 abortos de media y 24 años en la edad del primer parto.

Los tipos histológicos de nuestra serie de 429 cánceres de cuerpo uterino son : adenocarcinoma endometrioide (y sus variantes) (n = 355), adenocarcinoma mucinoso (n = 5), adenocarcinoma seroso (n = 10), adenocarcinoma de célula clara (n = 17), adenocarcinoma mixto (n = 11), adenocarcinoma escamoso (n = 1), carcinoma

indiferenciado (n = 4), sarcoma del estroma endometrial (n = 4), tumor mulleriano mixto maligno (n = 9), adenosarcoma (n = 1), tumores metastásicos (n = 5) y leiomiosarcoma (n = 7) (**Tabla C7**).

La edad media de los diferentes tipos de cánceres de cuerpo uterino (cánceres endometriales y leiomiosarcomas) es la siguiente: para el adenocarcinoma endometriode y sus variantes 65,40 años (D.S. 11,44), para el mucinoso 61,60 años (D.S. 8,84), para el seroso 67,30 años (D.S. 10,15), para el de células claras 70,18 años (D.S. 11,31), para el mixto 66,82 años (D.S. 15,13), para el escamoso 54 años, para el indiferenciado 70,25 años (D.S. 10,34), para el sarcoma del estroma endometrial 46,00 años (D.S. 6,97), para los Tumores Mullerianos Mixtos Malignos 71,22 años (D.S. 7,37), para el adenosarcoma 67 años y para los tumores que metastatizan en el endometrio 63,20 años (D.S. 16,60).

Al comparar las edades medias según los diferentes subtipos histológicos en las enfermas con neoplasias malignas de endometrio (n= 421) y en las 7 enfermas con leiomiosarcoma uterino (**Tabla C8**) observamos que para la serie total de 429 Cánceres de Cuerpo Uterino la edad media de 65,43 años, sólo el Sarcoma del Estroma Endometrial (n = 4) mostró una edad media menor (46 años) al compararla con los otros tipos histológicos ($p < 0,05$) (Adenocarcinoma Endometriode, de Célula Clara y el Carcinosarcoma (TMMM). En el resto de las múltiples comparaciones efectuadas no se observaron diferencias estadísticamente significativas ($p > 0,05$). Para la mayoría de los cánceres de cuerpo uterino la edad de presentación del sarcoma del estroma endometrial es inferior al resto. Estos datos concuerdan con los de Chang y cols. (1990) que lo sitúan en el rango de edad de 42 a 58 años de edad³⁰⁸.

Los 354 casos de cáncer endometrial tipo ENDOMETRIOIDE pudieron subclasificarse en (**Tabla C9**): 316 enfermas con subtipo endometriode usual con una edad media de 65,54 (D.S. 1,17), 21 enfermas con subtipo con diferenciación escamosa y edad media de 64,24 años (D.S. 1,36), 16 enfermas con subtipo villoglandular y edad media de 63,25 años (D.S. 16,33) y 1 caso con subtipo secretor a los 79 años.

De la serie total de 422 enfermas de cáncer endometrial los porcentajes de los distintos tipos histológicos fueron: adenocarcinoma endometriode (y sus variantes) 84,12 %, adenocarcinoma mucinoso 1,18 %, adenocarcinoma seroso 2,36 %, adenocarcinoma de célula clara 4,02 %, adenocarcinoma mixto 2,60 %, adenocarcinoma escamoso 0,23 %, carcinoma indiferenciado 0,94 %, sarcoma del estroma endometrial 0,94 %, tumor

mulleriano mixto maligno 2,13 %, adenosarcoma 0,23 % y tumores metastásicos 1,18 % (**Tabla C10**). Los leiomiomas representaron el 1,6 % (7 casos de 429) de todos los cánceres de cuerpo uterino (**Tabla C11**).

Del total de 422 cánceres de endometrio de nuestra serie, el 84,12 % (355 casos) fueron adenocarcinomas endometrioides (y sus variantes). Los 9 casos de Tumores Mullerianos Mixtos Malignos representaron el 2,1 % y las metástasis en el endometrio alcanzaron el 1,18 % (5 casos) del total de cánceres endometriales. En esta serie sólo se incluyeron 4 Sarcomas del estroma Endometrial y 1 Adenosarcoma endometrial.

Cuando comparamos la supervivencia libre de enfermedad a los 5 y a los 20 años de los distintos tipos histológicos de nuestra serie global de cánceres de cuerpo uterino: los Adenocarcinomas de endometrio mostraron un significativo mejor pronóstico ($p = 0,0001$) que el resto de los cánceres del cuerpo uterino (Tumores del Estroma Endometrial, Leiomiomas y que los Tumores Mullerianos Mixtos Malignos) (**Curva C1 y C2**)

Según Creasman y cols.³⁷⁷ (2006) las pacientes con estadio postquirúrgico I de adenocarcinoma endometrial sea cual sea el grado histológico tendrán una supervivencia a los 5 años del 88%, y en general a nivel mundial se considera que la supervivencia a los 5 años del tratamiento del cáncer endometrial será de aproximadamente el 85%³⁷⁹, una supervivencia alta comparada con la de los sarcomas³⁸⁹, especialmente con el leiomioma con supervivencia a los 5 años entre el 15 al 25% de las enfermas³¹⁰. Estos datos son similares a nuestros resultados.

Según Wilson³¹² y cols. (1990) y Alkushi y cols.²⁶⁷ (2005) los tipos histológicos adenoescamoso, seroso, células claras, indiferenciado y componentes sarcomatoso tienen peor pronóstico junto con el grado histológico, con una frecuencia mayor de afectación linfática y por tanto subsidiarios de linfadenectomía.

Para analizar los diferentes grados histológicos^{166,264} utilizamos –por su volumen– únicamente los Adenocarcinomas Endometriales (**Tabla C12**). Para los tumores endometrioides y sus variantes el 50,94% de los casos fueron Grado I, el 31,98% Grado II y el 17,08% Grado III. Para los mucinosos el 40% fueron Grado I y el 60% Grado II. Para los serosos, célula clara e indiferenciados el 100% fueron Grado III. Y finalmente los mixtos fueron el 20% Grado I, el 40% Grado II y el 40% Grado III. Como era de esperar los tumores con grados histológicos más agresivos se concentran en los tipos histológicos de peor pronóstico^{153,312}.

Cuando analizamos los diferentes Estadios de FIGO³⁴¹ de la serie de cánceres endometriales (**Tabla C13**) obtenemos diferentes resultados. Para los endometrioides y sus variantes el 50,3% de los casos fueron Estadio Ia, el 26,7% Estadio Ib, el 9,8% Estadio II, el 10,7% Estadio III, y el 2,5% en Estadio IV. En Estadios avanzados III y IV se encuentran el 43% de los endometrioides, el 55,5% de los serosos, el 28,5% de los célula clara, el 25% de los indiferenciados y el 62,5% de los carcinosarcomas. Según Dunton y cols.³⁴⁵ los tumores endometrioides se encontrarán en estadio I en el 73% de las enfermas, en estadio II en el 11%, en estadio III en el 13% y en estadio IV en el 3% y los tumores serosos y de célula clara se encontrarán en estadio I en el 54% de las pacientes, en estadio II en el 8%, en estadio III en el 22% y en estadio IV en el 16%. Valores muy similares a nuestra serie. Nos llama la atención los Estadios avanzados de los 8 casos de tumores mixtos donde el 50% se encuentran en Estadios III o IV.

En general los tipos histológicos de peor pronóstico^{153,312} ocuparán los Estadios de diagnóstico quirúrgico más avanzados, y el 75% de las enfermas se encontrarán en estadio I²⁹⁶. En nuestra serie, un total de 275 enfermas (73,52%) se encontraron en Estadio I en el momento del diagnóstico.

Cuando comparamos la supervivencia libre de enfermedad a los 5 años de los distintos subtipos histológicos de nuestra serie global de Adenocarcinomas De Endometrio (suprimimos el único caso de carcinoma de células escamosas de la serie) en la **Curva C3**, observamos diferencias significativas ($p < 0,05$). La supervivencia los 5 años varía de forma estadísticamente significativa dependiendo del subtipo histológico de adenocarcinoma endometrial. Según Creasman y cols.³⁷⁶ (1998) la supervivencia será menor progresivamente en los adenocarcinomas endometriales ante los tipos histológicos de células claras y seroso. Los tipos histológicos diferentes al endometrioide tienen peor pronóstico³¹². Los adenocarcinomas de endometrio de tipos "Célula Clara, Seroso, Escamoso e Indiferenciado" representaron el 7,6 % (32 casos) y se asociaron a un peor pronóstico en relación con supervivencia libre de enfermedad a 5 años al compararlos con los adenocarcinomas endometrioides ($p = 0,0001$). Nuestros datos están en consonancia con la literatura médica internacional.

Como era de esperar cuando comparamos la supervivencia libre de enfermedad a los 5 años de los adenocarcinomas endometriales tipo endometrioide (**Curva C4**), no observamos diferencias significativas ($p > 0,05$), pero cuando comparamos los distintos

Grados histológicos de las formas endometrioides (**Curva C5**) sí observamos diferencias significativas ($p < 0,05$). El Grado histológico empeora la supervivencia de un mismo Estadio del tumor³⁷⁶.

Al valorar los Estadios FIGO 2009 en la serie de adenocarcinomas endometrioides mediante la supervivencia libre de enfermedad a los 5 años (**Curva C6**) observamos diferencias significativas ($p < 0,05$) en los resultados. Las SLE a los 5 años varían de forma estadísticamente significativa dependiendo del Estadio FIGO 2009 del adenocarcinoma endometrial endometriode. La supervivencia de nuestra serie es similar a la reportada por Creasman y cols.³⁷⁶ situándola en el 91% en Estadio Ia, 66% en Estadio IIb. Dunton y cols.³⁴⁵ obtienen supervivencias para cáncer de endometrio endometriode similares a los nuestros: en Estadio I del 85-90%, Estadio II del 70%, Estadio III del 40-50% y Estadio IV del 15-20%. Según Hendrickson y cols.³⁸³ (1982) el incremento del grado celular y el nivel de infiltración, están asociados a un aumento del riesgo de metástasis en ganglios pélvicos y paraórticos, metástasis en áreas anexiales, citología peritoneal positiva, recurrencias locales y diseminación hematológica

Cuando comparamos la supervivencia libre de enfermedad a los 5 años de la presencia o no de invasión linfovascular de nuestra serie global de adenocarcinomas de endometrio de tipo endometriode de la **Curva C7**, observamos diferencias significativas ($p < 0,05$). La invasión linfovascular es un potente factor de mal pronóstico³¹⁶ como nuestros datos indican. La invasión vascular parece un factor de riesgo independiente para recurrencias y muerte para cualquier tipo histológico^{316,384,385}.

En resumen: al estudiar globalmente los adenocarcinomas endometrioides, en relación con la supervivencia libre de enfermedad a 5 años, pudimos observar como el grado histológico, el estadio FIGO y la presencia de invasión vascular fueron excelentes marcadores pronósticos ($p = 0,0001$). Sin embargo, las diferentes variantes histológicas del adenocarcinoma endometriode no mostraron diferencias pronósticas entre sí.

En el 18,4% de los casos (77 enfermas de un total de 417 cánceres de endometrio) se detectó también otro tumor (**Tabla C14**). En el 2,6% (11 casos) el cáncer de endometrio se asoció a otros dos tumores (en la mayoría cáncer de mama). El 15,8% (66 casos) restante se asoció a otro tumor (38 casos de cáncer de mama, 10 de cáncer digestivo, 4 de cáncer renal, 3 de cáncer hemático, 2 de cáncer ovárico y el resto cánceres variados). Estos hallazgos son similares a otros publicados por García y cols.²⁸⁵ y Cohen y cols.^{286,287}.

D.- RELACIÓN ENTRE LOS CÁNCERES DE MAMA Y DE CUERPO UTERINO

Cuando cruzamos los datos de las series cáncer de mama (2436 enfermas) y la serie cáncer de cuerpo uterino (429 enfermas) obtuvimos 51 casos donde en la misma enferma se presentó cáncer de cuerpo uterino (CCU) y cáncer de mama (CM) (**Tabla D1**).

En 15 enfermas el CCU se produjo antes del diagnóstico de CM , en 1 enferma a la vez, y en 35 enfermas el CCU fue detectado después del CM. De los 35 casos de CCU posterior al CM, 4 enfermas no recibieron Tamoxifeno en su multitratamiento y las restantes 31 enfermas sí lo utilizaron.

Existen múltiples publicaciones que asocian el uso de Tamoxifeno a un aumento del riesgo relativo de padecer cáncer endometrial^{241,242,243}. Incluso las mujeres sin cáncer de mama, pero que utilizan Tamoxifeno a dosis profilácticas por poseer factores de riesgo para el cáncer de mama, pueden desarrollar cáncer uterino (Fisher y cols.²⁴⁹ 1994) aunque indiquen que estos tumores son poco agresivos con una alta supervivencia (Fisher y cols.¹⁷⁴ 1998). Parece que la larga duración de uso del Tamoxifeno se asocia a un aumento del riesgo relativo, frente al uso menor de 5 años²⁵⁹. Parece evidente que existe una asociación entre el Tamoxifeno y el al cáncer de cuerpo uterino.

Pero no hay un claro acuerdo en la agresividad de los tumores inducidos por el Tamoxifeno.

Múltiples publicaciones informan de la baja agresividad de los tumores^{241,251,249,37,250} encontrando que la mayoría de los casos son estadios FIGO I, de bajo grado y subtipos histológicos similares a los detectados en mujeres que no utilizan Tamoxifeno^{251,249,37,245}. Incluso publicaciones españolas como la de Nogero y cols.²⁵² (2003) en su casuística 29 casos de tumores múltiples (8 casos de tumor endometrial y posterior de mama, y 21 casos de tumor de mama y posterior endometrio con 14 usuarias de Tamoxifeno) sobre un total de 552 cánceres de endometrio, encuentran que la mayoría se encuentran en estadio I, sin

variaciones pronósticas con respecto a aquellas no tuvieron cáncer de mama ni utilizaron Tamoxifeno.

Pero en los últimos años han surgido estudios que indican que los tumores de cuerpo uterino asociados al uso de Tamoxifeno son mas avanzados y de peor pronóstico que los de las mujeres que no utilizaron Tamoxifeno: Narod y cols.²⁵³ (2001), Bergman y cols.²⁴⁶ (2000) y Lasset y cols.²⁵⁴ (2001).

Magriples y cols.³⁸⁷ (1993) ya habían encontrado tasas de mortalidad por cáncer endometrial muy superiores en las usuarias de Tamoxifeno frente a las que nunca lo utilizaron (33.3% versus 2.6%; $p=0.005$).

La percepción personal de nuestro equipo investigador en estos últimos 10 años era que los cánceres de cuerpo uterino asociados al Tamoxifeno eran agresivos y limitaban la vida de las enfermas de cáncer de mama afectadas.

Bergman y cols.²⁴⁶ asocian el uso de Tamoxifeno a una incidencia mayor de tumores mixtos mesodérmicos malignos (carcinosarcomas) y sarcomas uterinos (15.4% vs 2.9% $p \geq 0.02$). Similares resultados ha publicado Narod²⁵³. Bergman también ha observado una frecuencia del 21.4% de tumores con tipos histológicos de mal pronóstico (de células claras y seroso) en las usuarias de Tamoxifeno frente al 1.5% de las que no lo utilizan (OR=17.7 y una $p=0.0002$).

El Estudio NSABP (B14)²⁴⁹ publicado en 1994 ya revelaba que el 10% de los tumores uterinos malignos asociados al uso de Tamoxifeno fueron sarcomas, frente al 3% de sarcomas del total de los cánceres uterinos en la población general reportado por Menden y cols.²⁹¹. Deligdisch y cols.¹⁵³ en una cohorte de 700 pacientes tratadas con Tamoxifeno por cáncer de mama encontraron 33 casos de cáncer endometrial y de ellos 2 casos de tumor mixto mesodérmico maligno.

En el año 2008 Hoogendoorn y cols.²⁵⁵ (TAMARISK-group) publican que los tumores del cuerpo uterino asociados al uso de Tamoxifeno muestran un tipo histológico más agresivo y peor supervivencia. Analizando 332 pacientes que desarrollaron cáncer de cuerpo uterino tras haber padecido cáncer de mama y valorando el uso o no de Tamoxifeno, detectaron que las pacientes que habían utilizado Tamoxifeno mostraban en sus tumores más receptores hormonales negativos ($p < 0.05$) y más positividad para p53. La supervivencia a los 3 años fue menor en las usuarias de Tamoxifeno (82% versus 93% $p=0.0001$).

En el presente estudio, como nuestra serie de enfermas de CM y de cuerpo uterino era bastante numerosa, nos propusimos analizar la relación entre los cánceres endometriales y de mama.

La mayor parte de los Cánceres de Cuerpo Uterino se producen en las enfermas que no tienen CM como antecedente, pero cuando existe el CM como antecedente personal es más frecuente su aparición tras el CM que antes (**Tabla D3**). Esto puede ser debido a factores inductores neoplásicos comunes entre en CM y el CCU. Nos llama la atención que la mayoría de los Cánceres de Cuerpo Uterino se producen en enfermas que han estado a tratamiento con Tamoxifeno frente a las que no. Esto puede ser debido a las características hormonodependientes del cáncer endometrial y el de mama⁴⁰⁶ o por el propio efecto oncogénico del fármaco¹³³.

Los 35 casos de cáncer de cuerpo uterino desarrollados en enfermas de CM de nuestra serie presentaron los siguientes tipos histológicos (**Tabla D4**): Adenocarcinoma de Endometrio (31 casos), Carcinosarcoma Endometrial (TMMM) (3 casos) y Leiomiocarcinoma (1 caso). En 31 casos se asoció al uso de Tamoxifeno y presentaron los siguientes tipos histológicos (**Tabla D5**): Adenocarcinoma de Endometrio (28 casos), Carcinosarcoma Endometrial (TMMM) (2 casos) y Leiomiocarcinoma (1 caso). Cuando solo valoramos las mujeres con antecedente de CM pero que no utilizaron Tamoxifeno (**Tabla D6**), encontramos 3 casos adenocarcinoma de endometrio y 1 caso de carcinosarcoma endometrial.

El intervalo de aparición tras el CM en usuarias de Tamoxifeno, para los adenocarcinomas endometriales fue de 13 tumores los primeros 5 años y 15 tumores los 15 años siguientes (**Tabla D7**). Para los carcinosarcomas no se detectó tumor los primeros 5 años y 2 tumores los 15 años siguientes. El único caso de leiomiocarcinoma se produjo a los 6 años tras el diagnóstico de CM. Llama la atención que cuando valoramos los adenocarcinomas endometriales por subtipos histológicos y nos fijamos en las formas más agresivas (seroso y de células claras)²⁸¹, observamos que los 3 casos se produjeron por encima de los 5 años tras el diagnóstico de CM e inicio del tratamiento con Tamoxifeno.

Cronológicamente, el riesgo relativo más alto para desarrollar un cáncer de endometrio alcanza dos picos: uno entre el noveno y décimo año y otro entre el segundo y quinto año posteriores al diagnóstico del CM.

El intervalo de aparición tras el CM en no usuarias de hormonoterapia, para los adenocarcinomas endometriales fue de 2 tumores los primeros 5 años y 1 tumor los 15 años siguientes (**Tabla D8**). Para los carcinosarcomas se detectó únicamente 1 tumor los primeros 5. No se diagnosticó ningún subtipo histológico de adenocarcinoma seroso o de células claras.

Cuando comparamos los tipos histológicos de la serie de cáncer de cuerpo uterino frente a la serie de enfermas de cáncer de mama y de cuerpo uterino (**Tabla D9**) encontramos diferencias significativas ($p < 0,0001$). Los grupos presentan diferencias en los tipos histológicos. Vemos tipos más agresivos (seroso y de células claras) en el grupo con el antecedente de CM frente al grupo sin antecedente de CM: para el tipo seroso (5,9% versus a 1,9%) y para el tipo de células claras (5,9% versus 3,8%). También las formas indiferenciadas de mal pronóstico son más frecuentes en el grupo de CM (2,0% versus 0,8%) así como los TMMM (7,8 % versus 1,6 %). Los adenocarcinomas endometrioides que en general se asocian a un mejor pronóstico^{345,376} son menos frecuentes en el grupo de CM (64,7% versus 86,3%).

Valoramos todos los adenocarcinomas endometriales y comparamos los grados histológicos en los grupos de Cáncer de Endometrio con y sin CM asociado (**Tabla D10**). El resultado fue significativo ($p = 0,02$) existiendo diferencias en ambos grupos. Los Grados II y III se presentan en el 52,5% de los adenocarcinomas endometrioides sin CM y en el 66,6% de los asociados a CM

Realizamos el mismo estudio pero analizando las diferencias estadísticas en el Estadio FIGO 2009 de ambos grupos (**Tabla D11**). El resultado no fue significativo ($p > 0,05$) no existiendo diferencias entre ambos grupos.

Por tanto, en nuestro estudio encontramos que los cánceres de cuerpo uterino en las enfermas diagnosticadas de CM tienen diferencias en el tipo histológico ($p < 0,0001$), tipos más agresivos, grados histológicos más indiferenciados ($p = 0,02$) y parecidos Estadios FIGO ($p > 0,05$), que las enfermas de cáncer de cuerpo uterino sin CM

Para estudiar la relación del Tamoxifeno con el cáncer de endometrio, analizamos 1385 enfermas con CM separando dos grupos atendiendo al uso de Tamoxifeno y valorando la frecuencia de diagnóstico del cáncer endometrial en ambos grupos. El 76,3% de la serie (1057 casos) utilizaron Tamoxifeno en su multitratamiento y el 23,6% (328 casos) no lo utilizaron (**Tabla D2**). En el seguimiento de ≥ 20 años de estas enfermas observamos el

desarrollo de 35 Cánceres del Cuerpo Uterino, 31 casos en las enfermas que utilizaron Tamoxifeno (2,9%) y 4 casos en las enfermas que no utilizaron Tamoxifeno (1,2%). Estas diferencias fueron significativas ($p = 0,05$). La ODDS RATIO del Cáncer de Mama tratado con Tamoxifeno para el desarrollo del Cáncer de Endometrio fue de 2,448.

El 1 % (24 de 2436) del total de enfermas con CM desarrolló un Cáncer de Endometrio con posterioridad al diagnóstico del CM. El riesgo relativo de desarrollar un cáncer de endometrio en las enfermas de CM tratadas con Tamoxifeno es de 2,4 veces superior a las que no recibieron Tamoxifeno ($p = 0,05$).

También quisimos conocer si al cáncer de endometrio en usuarias de Tamoxifeno por CM empeora o no la supervivencia frente a las enfermas con solo cáncer de endometrio.

Analizamos la Supervivencia Libre de Enfermedad a los 5 años entre el grupo de cáncer endometrial sin antecedente de CM y el grupo de CE con el antecedente de CM y uso de Tamoxifeno (**Curva D1**). Los resultados rozan la significación estadística ($p = 0,052$). Pero pensamos que se precisan más años cuando queremos conocer la participación del Tamoxifeno en el cáncer endometrial (la terapia estándar de Tamoxifeno son 5 años). La mayor parte de los estudios realizan seguimientos de 5 a 10 años, pero si realizamos valoraciones a los 20 años (los tumores pueden desarrollarse tras varios años de finalizar el uso de Tamoxifeno, la posible influencia del Tamoxifeno precisa de un tiempo superior a 5 años²⁵⁹ obtenemos una valoración más precisa de los posibles efectos a largo plazo del Tamoxifeno.

Cuando analizamos la SLE a los 20 años tras el diagnóstico del CE encontramos diferencias significativas ($p = 0,04$). Existen diferencias en la supervivencia libre de enfermedad entre las mujeres con CE si en su antecedente se encuentra el haber padecido un CM tratado con Tamoxifeno.

Pero cuando quisimos analizar la supervivencia libre de enfermedad a 5 años en las mujeres con CM que desarrollan cáncer endometrial utilicen o no Tamoxifeno (**Curva D2**) no observamos diferencias significativas ($p = 0,44$). Este hecho puede ser explicado por el escaso número de mujeres con cánceres de mama y endometrio sin tratamiento con Tamoxifeno ($n = 4$).

E.- ESTUDIO HISTEROSCÓPICO

Esta serie prospectiva consta de 547 histeroscopias consecutivas realizadas todas personalmente en mi consulta ginecológica. El motivo de consulta inicial para su realización (**Tabla E1**) fue la sospecha de un pólipo endometrial por ecografía en una mujer asintomática (43,8 %), seguida de metrorragia (21,9 %), engrosamiento endometrial ecográfico en una mujer asintomática (16,6%), hipermenorrea (7,8%), mioma submucoso por ecografía en una mujer asintomática (3,8%), las atipias glandulares citológicas (2,5%), sospecha ecográfica de hiperplasia endometrial en mujer asintomática (1,4%) y otros motivos (1,8%).

Según Gal⁴⁵ (1991), Berliere⁴⁶ (1998), Neven⁴⁷ (1998), Willen⁹⁶ (1998) y Maugeri⁴⁸ (2001), la histeroscopia debe ser el método de elección cuando se precisa una biopsia endometrial en la mujeres sintomáticas (menometrorragias en la perimenopausia, metrorragia postmenopáusica) y en las mujeres con engrosamiento endometrial o una masa ecogénica ecográfica.

De nuestra serie total (547 mujeres): 48 casos (8,74%) eran enfermas de CM y todas (100%) utilizaban Tamoxifeno como parte de su tratamiento adyuvante. Los motivos en este grupo de mujeres para la realización de la histeroscopia fueron (**Tabla E2**): engrosamiento endometrial ecográfico en enferma asintomática (68,8%), pólipo endometrial por ecografía en enferma asintomática (20,8%), metrorragia (8,3%) y elevación sérica del antígeno carcinoembrionario (2,1%)

En la serie total se detectaron un 65,62% (359 casos) de enfermas con patología proliferativa endometrial (**Tabla E3**): el 57,4 % pólipo endometrial (314 casos), el 3,6 % de hiperplasia endometrial (20 casos) y el 4,5 % de cánceres endometriales (25 casos). En un 34 % no se detectó patología proliferativa endometrial.

Llama la atención que en las hiperplasias diagnosticadas: 4 casos (66,6%) de hiperplasias atípicas que fueron re-diagnosticados de adenocarcinoma tras la histerectomía. El valor predictivo positivo de la histeroscopia para el diagnóstico de la hiperplasia endometrial en este estudio fue de 0,50 un valor bajo pero similar a otros estudios. Trimble y cols.¹⁹⁰ en su estudio del Grupo de Ginecólogos Oncólogos Americanos publicado en el

año 2006 demuestran que más de un 40% de hiperplasias endometriales por biopsia, tras la histerectomía, serán re-diagnosticadas como adenocarcinoma endometrial. Aunque por lo general estos tumores serán de bajo grado histológico.

Es difícil discernir histeroscópicamente entre una hiperplasia compleja atípica y un adenocarcinoma bien diferenciado porque las efracciones endometriales y las vascularizaciones atípicas que se observan en ambas patologías son similares.

También es importante señalar que la histeroscopia se encuentra limitada a la hora de obtener muestra de tejido endometrial profundo junto con miometrio subyacente, por lo que es difícil para el patólogo descartar un proceso infiltrativo muscular con estas muestras^{190,191}.

En la serie total se detectaron 25 casos de cáncer endometrial (4,5 %). Los motivos para la realización de la histeroscopia que llevo a este diagnóstico fueron los siguientes (**Tabla E4**): sangrado genital patológico (52 %), engrosamiento endometrial ecográfico en mujer asintomática (16 %), sospecha de pólipo endometrial por ecografía en mujer asintomática (16 %), atipias glandulares citológicas en mujer asintomática postmenopáusica (13 %) y dolor pélvico en mujer postmenopáusica.

En diferentes publicaciones la atipia glandular se muestra un signo clínico muy específico de patología neoplásica endometrial²¹⁷.

De las 48 histeroscopias realizadas en enfermas de CM a tratamiento con Tamoxifeno (8,7 % del total) en 30 casos(62,5%) se diagnosticó patología proliferativa endometrial (**Tabla E5**): 28 casos de pólipo endometrial (58,3 %), 1 caso de hiperplasia endometrial (2,08 %), 1 caso de cáncer endometrial (2,08 %).

Finalmente valoramos el valor predictivo positivo (VPP: probabilidad de padecer la enfermedad si se obtiene un resultado positivo en el test, resultando del número de verdaderos positivos partido por la suma de los verdaderos positivos y los falsos positivos) de la histeroscopia para esta serie, obteniendo los siguientes resultados (**Tabla E6**): VPP para el pólipo endometrial de 0,88; VPP para la hiperplasia endometrial de 0,50; VPP para el cáncer endometrial de 1,0; y VPP para la patología proliferativa endometrial de 0,85.

Del total de 547 histeroscopias se realizaron 455 ecografías previas al estudio histeroscópico. En la serie el valor predictivo positivo para la ecografía pélvica en las diferentes patologías endometriales proliferativas fue de (**Tabla E7**): VPP para el pólipo

endometrial de 0,68; VPP para la hiperplasia endometrial de 0,0; VPP para el cáncer endometrial de 0,50,; y VPP para la patología proliferativa endometrial de 0,76.

En este estudio no es posible detectar el valor predictivo negativo (proporción de pacientes con un resultado positivo en la prueba que finalmente resultaron estar enfermos: VN/VN+FN) ya que la mayoría de las pacientes en las que el resultado histeroscópico o ecográfico fue negativo no se realizó seguimiento específico.

Durante años se indicó en el seguimiento de las mujeres con CM tratadas con Tamoxifeno, la realización seriada de ecografías vaginales para la valoración endometrial. Dada la baja incidencia de estos tumores en estos casos (Estudio STAR² publicado en el 2006), el elevado número de falsos positivos ecográficos¹⁰⁵, y que la mayoría asientan sobre lesiones proliferativas previas, actualmente se recomienda únicamente realizar ecografía previamente al uso de Tamoxifeno y si se detectan lesiones endometriales tratarlas⁴. Otros autores indican que el hecho de realizar un pretratamiento de las lesiones endometriales en usuarias de Tamoxifeno postmenopáusicas, no elimina la posibilidad de una nueva patología proliferativa endometrial^{45,46,47,48}.

Según nuestra experiencia y valorando la capacidad diagnóstica de la ecografía y la histeroscopia y la forma de presentación de los tumores en enfermas de CM, estas deberían realizar una ecografía vaginal en el momento de su diagnóstico y aquellas tratadas con Tamoxifeno una histeroscopia a los 2, 5 y 8 años como parte de su seguimiento clínico, teniendo en cuenta los hallazgos que se han descrito previamente en esta Tesis

Conclusiones

PRIMERA: En nuestra serie de 2436 CM, los factores pronósticos clásicos mostraron una buena correlación con la supervivencia global. En los CM infiltrantes, el Índice Pronóstico de Nottingham se comportó como un magnífico marcador pronóstico, separando eficazmente tres subgrupos: un 28,6 % de CM de buen pronóstico, un 45,8 % de CM pronóstico intermedio y un 25,6 % de CM de mal pronóstico.

SEGUNDA: Al agrupar los CM según la nueva clasificación molecular observamos las siguientes frecuencias: 69,4 % CM de tipo Luminal A (711 de 1025), 11,5 % Luminal B (118 de 1025), 10,9 % HER-2 (112 de 1025), 4,8 % tipo Basal (49 de 1025) y como Triple Negativo al 3,4 % (35 de 1025). Los CM de tipo Luminal A mostraron la mejor curva de supervivencia y los CM de Tipo Basal la peor. Los CM Triple negativo sin diferenciación basal y los HER-2 tuvieron un pronóstico intermedio entre los subtipos Luminal A y Basal. El CM tipo Luminal B presentó un pronóstico intermedio ligeramente superior a los CM triple negativos sin diferenciación basal.

TERCERA: El 90,5 % de las enfermas de CM (2205 de 2436) de nuestra serie nunca llegó a desarrollar patología endometrial proliferativa a lo largo de su vida. El 7,26 % (177 de 2436) fueron diagnosticadas de pólipos endometriales, un 0,57 % (14 de 2436) de hiperplasia endometrial, un 0,16 % (4 de 2436) tuvieron metástasis en el endometrio y el 1,47 % (36 de 2436) de las enfermas de CM fueron también diagnosticadas de un cáncer de endometrio. Curiosamente, en la serie total de enfermas con CM también hemos observado un Leiomioma de útero y una enferma con un Adenocarcinoma de Cérvix.

CUARTA: Del total de pólipos endometriales, el 77,4 % (137 de 177) se diagnosticaron con posterioridad al CM. El hecho de no observar diferencias significativas ($p > 0,05$) en la frecuencia de pólipos endometriales entre las enfermas de CM con Tamoxifeno (8 %) y sin Tamoxifeno (5,7 %); junto con el hallazgo de observar un primer pico en el histograma de frecuencias en torno a los 5 primeros años tras el diagnóstico del CM podría ser explicado por un exceso de sobrediagnósticos ecográficos de pólipos en el

seguimiento clínico de estas mujeres. El segundo pico en frecuencia, entre el noveno y décimo año de seguimiento, podría llegar a explicarse por la estimulación estrogénica del Tamoxifeno sobre el endometrio.

QUINTA: Del total de hiperplasias endometriales, sólo el 28,6 % (4 de 14) se diagnosticaron con posterioridad al CM. No observamos diferencias estadísticamente significativas ($p > 0,05$) en la frecuencia de hiperplasia endometrial entre las enfermas de CM con Tamoxifeno (0,7 %) y sin Tamoxifeno (0,5 %);

SEXTA: De la serie total de 429 Cánceres de Cuerpo Uterino con una edad media de 65,43 años; sólo el Sarcoma del Estroma Endometrial ($n = 4$) mostró una edad media menor (46 años) al compararla con los otros tipos histológicos ($p < 0,05$). Los leiomiomas representaron el 1,6 % (7 casos de 429) de todos los cánceres de cuerpo uterino.

SÉPTIMA: Del total de 422 cánceres de endometrio de nuestra serie, el 84,12 % (355 casos) fueron adenocarcinomas endometrioides (y sus variantes). Los 9 casos de Tumores Mullerianos Mixtos Malignos representaron el 2,1 % y las metástasis en el endometrio alcanzaron el 1,18 % (5 casos) del total de cánceres endometriales. En esta serie sólo se incluyeron 4 Sarcomas del estroma Endometrial y 1 Adenosarcoma endometrial.

OCTAVA: En cuanto a la supervivencia libre de enfermedad a 5 años y a 20 años, los Adenocarcinomas de endometrio mostraron un significativo mejor pronóstico ($p = 0,0001$) que el resto de los cánceres del cuerpo uterino (Tumores del Estroma Endometrial, Leiomiomas y que los Tumores Mullerianos Mixtos Malignos).

NOVENA: Los adenocarcinomas de endometrio de tipos "Célula Clara, Seroso, Escamoso e Indiferenciado" representaron el 7,6 % (32 casos) y se asociaron a un peor pronóstico en relación con supervivencia libre de enfermedad a 5 años al compararlos con los adenocarcinomas endometrioides ($p = 0,0001$).

DÉCIMA: Al estudiar globalmente los adenocarcinomas endometrioides, en relación con la supervivencia libre de enfermedad a 5 años, pudimos observar como el grado histológico, el estadio FIGO y la presencia de invasión vascular fueron excelentes marcadores pronósticos ($p = 0,0001$). Sin embargo, las diferentes variantes histológicas del adenocarcinoma endometrioide no mostraron diferencias pronósticas entre sí.

UNDÉCIMA: El 1 % (24 de 2436) del total de enfermas con CM desarrolló un Cáncer de Endometrio con posterioridad al diagnóstico del CM. Los cánceres de cuerpo uterino en

las enfermas diagnosticadas de CM tienen diferencias en el tipo histológico ($p < 0,0001$), tipos más agresivos, grados histológicos más indiferenciados ($p = 0,02$) y parecidos Estadios FIGO ($p > 0,05$), que las enfermas de cáncer de cuerpo uterino sin CM

El riesgo relativo de desarrollar un cáncer de endometrio en las enfermas de CM tratadas con Tamoxifeno es de 2,4 veces superior a las que no recibieron Tamoxifeno ($p = 0,05$). Cronológicamente, el riesgo relativo más alto para desarrollar un cáncer de endometrio alcanza dos picos: uno entre el noveno y décimo año y otro entre el segundo y quinto año posteriores al diagnóstico del CM.

DUODÉCIMA: Al comparar la supervivencia libre de enfermedad de los Cánceres de Endometrio, las enfermas de CM tratadas con Tamoxifeno se asociaron a un peor pronóstico al compararlos con los cánceres de endometrio no asociado al CM a los 5 años ($p = 0,05$) y a los 20 años ($p = 0,04$). Este peor pronóstico puede ser explicado por una asociación con tumores de alto grado (41 % versus 28 %) ($p < 0,05$) y con tipos histológicos más agresivos (seroso, célula clara, indiferenciado, escamoso y TMMM) 23,6 % frente a 8,1 % ($p < 0,0001$). Sin embargo, no se observó asociación con los estadios FIGO.

DECIMOTERCERA: El principal motivo para la realización de una histeroscopia en la población general fue la sospecha ecográfica de pólipo endometrial (43,8 %) en una mujer asintomática, mientras que en las enfermas de CM tratadas con Tamoxifeno fue el engrosamiento asintomático endometrial ecográfico (68,8 %).

DECIMOCUARTA: Relación con histeroscopias El valor predictivo positivo para el cáncer de endometrio de la histeroscopia fue del 1,00 mientras que para la ecografía vaginal fue de 0,50. Según nuestra experiencia, las enfermas de CM deberían realizar una ecografía vaginal en el momento de su diagnóstico y aquellas tratadas con Tamoxifeno una histeroscopia a los 2, 5 y 8 años como parte de su seguimiento clínico.

Bibliografía

La bibliografía se clasificó por orden de aparición en el texto, siguiendo las normas del grupo de Vancouver.

- ¹ Gusberg SB. The rise and fall of endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 1989; 35:124
- ² Vogel VG, Costantino JP, Wickerham DL, Cronin WM, Cecchini RS, Atkins JN, et al. Effect of tamoxifen vs raloxifene on the risk of developing invasive breast cancer and other disease outcomes. *JAMA* 2006; 295:2727-2741
- ³ Mount SL, Eltabbakh GH. Tamoxifen and the female reproductive tract. *Expert Opin Pharmacother* 2001; 2(9):1399-1413
- ⁴ American College of Obstetricians and Gynaecologists. Tamoxifen and endometrial cancer. ACOG Committee Opinion N° 232. Washinton DC. American College of Obstetricians and Gynaecologists; 2000
- ⁵ Hacker NF, Moore JG. *Essentials of Obstetrics and Gynecology*. 3rd ed. Philadelphia: WB Saunders; 1998. p.635
- ⁶ Jones HW III. Carcinoma endometrial. En: Jones HW III, Wentz AC, Burnett LS, editores. *Tratado de Ginecología de Novak*. 11^a ed. Mexico: Nueva Editorial Interamericana McGraw-Hill; 1991. p.645-673
- ⁷ Kim M. Hemorragia uterina disfuncional. En: Copeland LJ, Jarrell JF, McGregor JA, editores. *Ginecología*. Madrid: Editorial Médica Panamericana; 1994. p.382-388
- ⁸ Furr BJ, Jordan VC. The pharmacology and clinical uses of tamoxifen. *Pharmacol Ther* 1984; 25:127-205
- ⁹ Jordan VC. Effect of tamoxifen (ICI 46,474) on initiation and growth of DMBA-induced rat mammary carcinomata. *Eur J Cancer* 1976; 12:419-424
- ¹⁰ Jin YC, Desta Z, Stearns V, Ward B, Ho H, Lee KH, et al. CYP2D6 genotype, antidepressant use, and tamoxifen metabolism during adjuvant breast cancer treatment. *J Natl Cancer Inst* 2005; 97:30-39
- ¹¹ Stearns V, Johnson MD, Rae JM, Morocho A, Novielli A, Bhargava P, et al. Active tamoxifen metabolite plasma concentrations after coadministration of tamoxifen and the selective serotonin reuptake inhibitor paroxetine. *J Natl Cancer Inst* 2003; 95:1758-1764
- ¹² Lim YC, Desta Z, Flockhart DA, Skaar TC. Endoxifen (4-hydroxy-N-desmethyl-tamoxifen) has anti-estrogenic effects in breast cancer cells with potency similar to 4-hydroxy-tamoxifen. *Cancer Chemother Pharmacol* 2005; 55:471-478
- ¹³ Johnson MD, Zuo H, Lee KH, Trebley JP, Rae JM, Weatherman RV, et al. Pharmacological characterization of 4-hydroxy-N-desmethyl tamoxifen, a novel active metabolite of tamoxifen. *Breast Cancer Res Treat* 2004; 85:151-159
- ¹⁴ Brzozowski AM, Pike ACW, Dauter Z, Hubbard RE, Bonn T, Engström O, et al. Molecular basis of agonism and antagonism in the oestrogen receptor. *Nature* 1997; 389:753-758

-
- ¹⁵ Tanenbaum DM, Wang Y, Williams SP, Sigler PB. Crystallographic comparison of the estrogen and progesterone receptors ligand binding domains. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998; 95:5998-6003
- ¹⁶ Fisher B, Costantino JP, Wickerham DL, Cecchini R, Cronin W, Robidoux A, et al. Tamoxifen for the prevention of breast cancer: current status of the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project P-1 study. *J Natl Cancer Inst* 2005; 97:1652-1662
- ¹⁷ Fisher B, Bryant J, Dignam JJ, Wickerham DL, Mamounas EP, Fisher ER, et al. Tamoxifen, radiation therapy, or both for prevention of ipsilateral breast tumor recurrence after lumpectomy in women with invasive breast cancers of one centimeter or less. *J Clin Oncol* 2002; 20:4141-4149
- ¹⁸ Colleoni M, Gelber S, Goldhirsch A, Aebi S, Castiglione-Gertsch M, Price KN, et al. Tamoxifen after adjuvant chemotherapy for premenopausal women with lymph node-positive breast cancer: International Breast Cancer Study Group Trial 13-93. *J Clin Oncol* 2006; 24:1332-1341
- ¹⁹ Howell A, Cuzick J, Baum M, Buzdar A, Dowsett M, Forbes JF, et al. Results of the ATAC (Arimidex, Tamoxifen, Alone or in Combination) trial after completion of 5 years' adjuvant treatment for breast cancer. *Lancet* 2005; 365:60-62
- ²⁰ Thurlimann B, Keshaviah A, Coates AS, Mouridsen H, Mauriac L, Forbes JF, et al. The Breast International Group (BIG) 1-98 Collaborative Group. A comparison of letrozole and tamoxifen in postmenopausal women with early breast cancer. *N Engl J Med* 2005; 353:2747-2757
- ²¹ Coombes RC, Hall E, Gibson LJ, Paridaens R, Jassem J, Delozier T, et al. A randomized trial of exemestane after two to three years of tamoxifen therapy in postmenopausal women with primary breast cancer. *N Engl J Med* 2004; 350:1081-1092
- ²² Jakesz R, Jonat W, Gnant M, Mittlboeck M, Greil R, Tausch C, et al. Switching of postmenopausal women with endocrine-responsive early breast cancer to anastrozole after 2 years' adjuvant tamoxifen: combined results of ABCSG trial 8 and ARNO 95 trial. *Lancet* 2005; 366:455-462
- ²³ Goss PE, Ingle JN, Martino S, Robert NJ, Muss HB, Piccart MJ, et al. A randomized trial of letrozole in postmenopausal women after five years of tamoxifen therapy for early-stage breast cancer. *N Engl J Med* 2003; 349(19):1793-1802
- ²⁴ Mouridsen H, Gershanovich M, Sun Y, Perez-Carrion R, Boni C, Monnier A, et al. Phase III study of letrozole versus tamoxifen as first-line therapy of advanced breast cancer in postmenopausal women: analysis of survival and update of efficacy from the International Letrozole Breast Cancer Group. *J Clin Oncol* 2003; 21:2101-2109
- ²⁵ Kiang DT, Kennedy BJ. Tamoxifen (antiestrogen) therapy in advanced breast cancer. *Ann Intern Med* 1977; 87:687-690
- ²⁶ Love RR, Cameron L, Bradd L, Connell BL, Leventhal H. Symptoms associated with tamoxifen treatment in postmenopausal women. *Arch Intern Med* 1991; 151:1842-1847
- ²⁷ Benz CC, Scott GK, Sarup JC, Johnson RM, Tripathy D, Coronado E, et al. Estrogen-dependent, tamoxifen-resistant tumorigenic growth of MCF-7 cells transfected with HER2/neu. *Breast Cancer Res Treat* 1993; 24:85-95
- ²⁸ Borg A, Baldetorp B, Fernö M, Killander D, Olsson H, Ryden S, et al. ERBB2 amplification is associated with tamoxifen resistance in steroid-receptor positive breast cancer. *Cancer Lett* 1994; 81:137-144
- ²⁹ Houston SJ, Plunkett TA, Barnes DM, Smith P, Rubens RD, Miles DW. Overexpression of c-erbB2 is an independent marker of resistance to endocrine therapy in advanced breast cancer. *Br J Cancer* 1999; 79:1220-1226

-
- ³⁰ Lipton A, Ali SM, Leitzel K, Demers L, Harvey HA, Chaudri-Ross HA, et al. Serum HER-2/neu and response to the aromatase inhibitor letrozole versus tamoxifen. *J Clin Oncol* 2003; 21:1967-1972
- ³¹ Kato S, Endoh H, Masuhiro Y, Kitamoto T, Uchiyama S, Sasaki H, et al. Activation of the estrogen receptor through phosphorylation by mitogen-activated protein kinase. *Science* 1995; 270:1491-1494
- ³² Bunone G, Briand PA, Miksicek RJ, Picard D. Activation of the unliganded estrogen receptor by EGF involves the MAP kinase pathway and direct phosphorylation. *EMBO J* 1996; 15:2174-21
- ³³ Pietras RJ, Arboleda J, Reese DM, Wongvipat N, Pegram MD, Ramos L, et al. HER-2 tyrosine kinase pathway targets estrogen receptor and promotes hormone-independent growth in human breast cancer cells. *Oncogene* 1995; 10:2435-2446
- ³⁴ Simak A, Coombes RC. Endocrine-responsive breast cancer and strategies for combating resistance. *Nature Reviews Cancer* 2002; 2:101-112
- ³⁵ Katzenellenbogen B, Katzenellenbogen J. Estrogen receptor transcription and transactivation: estrógeno receptor alpha and estrógeno receptor beta-regulation by selective estrogen receptor modulators and importance in breast cancer. *Breast Cancer Res* 2000; 2:335-344
- ³⁶ Killackey MA, Hakes TB, Pierce VK. Endometrial adenocarcinoma in breast cancer patients receiving antiestrogens. *Cancer Treat Rep* 1985; 69: 237-238
- ³⁷ van Leeuwen FE, Benraadt J, Coebergh JW, Kiemeney LA, Gimbrere CH, Otter R, et al. Risk of endometrial cancer after tamoxifen treatment of breast cancer. *Lancet* 1994; 343: 448-452
- ³⁸ Gary WM, Iatropoulos MJ, Djordjevic MV, Kaltenberg OP. The triphenylethylene drug tamoxifen is a strong liver carcinogen in the rat. *Carcinogenesis* 1993; 14:315-317
- ³⁹ Williams GM. Tamoxifen experimental carcinogenicity studies: implications for human effects. *Proc Soc Exp Biol Med* 1995; 208:141
- ⁴⁰ Rutqvist LE, Johansson H, Signomklao T, Johansson U, Fornander T, Wilking N. Adjuvant tamoxifen therapy for early stage breast cancer and second primary malignancies. Stockholm Breast Cancer Study Group. *J Natl Cancer Inst* 1995; 87:645-651
- ⁴¹ Fendl KC, Zimniski SJ. Role of tamoxifen in the induction of hormone-independent rat mammary tumors. *Cancer Res* 1992; 52:235
- ⁴² Pilarski R, Eng C. Will the real Cowden syndrome please stand up (again)? Expanding mutational and clinical spectra of the PTEN hamartoma tumour syndrome. *J Med Genet*. 2004; 41(5): 323-326
- ⁴³ Waite KA, Eng C. Protean PTEN: form and function. *Am J Hum Genet*. 2002; 70(4): 829-844
- ⁴⁴ Zhou XP, Waite KA, Pilarski R, Hampel H, Fernandez MJ, Bos C, et al. Germline PTEN promoter mutations and deletions in Cowden/Bannayan-Riley-Ruvalcaba syndrome result in aberrant PTEN protein and dysregulation of the phosphoinositol-3-kinase/Akt pathway. *Am J Hum Genet*. 2003; 73(2): 404-411
- ⁴⁵ Gal D, Kopel S, Bashevkin M. Oncogenic potencial of tamoxifen on endometrium of postmenopausal women with breast cancer: a preliminary report. *Gynecol Oncol* 1991; 42:120-123
- ⁴⁶ Berliere M, Charles A, Galant C, Donnez J. Uterine side effects of tamoxifen: a need for systemic pretreatment screening. *Obstet Gynecol* 1998; 91:40-44.
- ⁴⁷ Neven P, De Mylder X, van Belle Y, van-Hooff I, Vanderick G. Longitudinal hysteroscopic follow-up during tamoxifen treatment. *Lancet* 1998; 351:36
- ⁴⁸ Maugeri G, Nardo LG, Campione C, Nardo F. Endometrial lesions after tamoxifen therapy in breast cancer women. *Breast J* 2001; 7:240-244

-
- ⁴⁹ Black L, Goode R. Uterine bioassays of tamoxifen, trioxifen and a new estrogen antagonist (LY117018) in rats and mice. *Life Sci* 1980; 26:1453-1458
- ⁵⁰ Black L, Goode R. Evidence for biological action of the antiestrogens LY117018 and tamoxifen by different mechanisms. *Endocrinology* 1981; 109:987-989
- ⁵¹ Black L, Jones C, Falcone J. Antagonism of estrogen action with a new benzothiophene-derived antiestrogen. *Life Sci* 1983; 32:1031-1036
- ⁵² Jordan C, Gosden B. Inhibition of the uterotrophic activity of estrogens and antiestrogens by the short acting antiestrogens LY117018. *Endocrinology* 1983; 113:463-468
- ⁵³ Buzdar V, Marcus C, Holmes F. Phase II evaluation of LY156758 in metastatic breast cancer. *Oncology* 1988; 45:344-345
- ⁵⁴ Gradishar W, Jordan C. Clinical potential of new antiestrogens. *J Clin Oncol* 1997; 15:840-852
- ⁵⁵ Grady D, Cummings SR. Postmenopausal hormone therapy for prevention fractures. How good is evidence? *JAMA* 2001; 285:2909-2910
- ⁵⁶ Nelson HD, Humphrey LL, Nygren P, Yeustch SM, Allan JD. Postmenopausal hormone replacement therapy. Scientific review. *JAMA* 2002; 288:872-881
- ⁵⁷ Nelson HD. Commonly used types of postmenopausal estrogen for treatment of hot flashes. Scientific review. *JAMA* 2004; 291:1610-1620
- ⁵⁸ Smith DC, Prentice R, Thompson DJ, Herrmann WL. Association of exogenous estrogen and endometrial carcinoma. *N Engl J Med* 1975; 293:1164
- ⁵⁹ Whitehead M. The effects of estrogens and progestogens on the postmenopausal endometrium. *Maturitas* 1978; 1:87-98
- ⁶⁰ Grady D, Gebretsadik T, Kerlikowske K, Ernster V, Petitti D. Hormone replacement therapy and endometrial cancer risk: a meta-analysis. *Obstet Gynecol* 1995; 85:303-313
- ⁶¹ MacMahon B. Risk factors for endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 1974; 2: 122-129
- ⁶² Deligdisch L. Hormonal pathology of the endometrium. *Mod Pathol* 2000; 13:285-294.
- ⁶³ Greene HSN. Uterine adenomata in rabbits. *J Exp Med* 1941; 73:273-292
- ⁶⁴ Dockerty MB, Massey E. Malignant lesions of the uterus associated with estrogen-producing ovarian tumors. *Am J Obstet Gynecol* 1951; 61:147-150
- ⁶⁵ Lilienfield AM, Johnson EA. The age distribution in female breast and genital cancers. *Cancer* 1955; 8:875-881
- ⁶⁶ Ziel HK, Finkle WD. Increased risk of endometrial carcinoma among users of conjugated estrogens. *N Engl J Med* 1975; 293:1167-1170
- ⁶⁷ The Writing Group for the PEPI Trial. Effects of HRT on endometrial histology in postmenopausal women. The PEPI trial. *J Am Med Assoc* 1996; 275:370-375
- ⁶⁸ Kelly RM, Baker WH. Progesterone for endometrial cancer. *N Engl J Med* 1961; 246:216-220
- ⁶⁹ Voigt I, Weis N, Chu J, Daling JR, McKnight B, van Belle G. Progestogen supplementation of exogenous estrogens and risk of endometrial cancer. *Lancet* 1991; 338:274-277
- ⁷⁰ Grady D, Ernster VL. Hormone replacement therapy and endometrial cancer: are current regimens safe? *J Natl Cancer Inst* 1997; 89:1088-1089

-
- ⁷¹ Bakken K, Alsaker E, Eggen AE, Lund E. Hormona replacement therapy and incidence of hormona-dependent cancers in the Norwegian women and cancer study. *Int J Cancer* 2004; 112:130-134
- ⁷² Jaakkola, Lyytinen H, Pukkala E, Ylikorkala OL. Endometrial cancer in postmenopausal women using estradiol-progestin therapy. *Obstet Gynecol* 2009; 114:1197-1204
- ⁷³ Botella Llusia J, Clavero Nuñez JA. Exploraciones especiales en ginecología. En: *Tratado de Ginecología*. 14ª ed. Madrid: Editorial Díaz de Santos SA; 1993. p.689-700
- ⁷⁴ Zorlu CG, Cobanoglu O, Isik AZ, Kutluay L, Kusu E. Accuracy of pipelle endometrial sampling in endometrial carcinoma. *Gynecol Obstet Invest* 1994; 38:272-275
- ⁷⁵ Farrel T, Jones N, Owen P, Baird A. The significance of an "insufficient" pipelle sample in the investigation of postmenopausal bleeding. *Acta Obst Gynecol Scand* 1999; 78:810-812
- ⁷⁶ Dijkhuizen FPHLJ, Moll BWJ, Brölmann HAM, Heintz APM. The accuracy of endometrial sampling in the diagnosis of patients with endometrial carcinoma and hyperplasia. *Cancer* 2000; 89:1765-1772
- ⁷⁷ Gimpelson RJ, Rappold HO. A comparative study between panoramic hysteroscopy with directed biopsies and dilatation and curettage: a review of 276 cases. *Am J Obstet Gynecol* 1998; 158:489-492
- ⁷⁸ Lindemann HJ: CO2 hysteroscopies today. *Endoscopy* 1979; 11:94
- ⁷⁹ Taylor PJ, Comings CD. Hysteroscopy in 100 patients. *Fertil Steril* 1979; 31:301
- ⁸⁰ Word G, Gravlee LC, Wideman GL: The fallacy of simple uterine curettage. *Obstet Gynecol* 1958; 12:642
- ⁸¹ Mencaglia L, Scarselli G, Tantini C: Hysteroscopic evaluation of endometrial cancer. *J Reprod Med* 1984; 29:701
- ⁸² Sugimoto O. Hysteroscopic diagnosis of endometrial carcinoma. *Am J Obstet Gynecol* 1975; 121:105-113
- ⁸³ Goldberg GL, Altaras MM, Levin V, Bloch B. Microhysteroscopy in evaluation of the endocervix in endometrial carcinoma. *Gynecol Oncol* 1986; 24:189-193
- ⁸⁴ Colafranceschi M, Van Herendael B, Perino A, Bettocchi S, Tantini C, Mencaglia I, et al. Reliability of endometrial biopsy under direct hysteroscopic control. *Gynaecological Endoscopy* 1995; 4:119-122
- ⁸⁵ Cravello L, D'Ercole C, Azoulay P, Boubli L, Blanc B. Hysteroscopic treatment of endometrial polyps. *Gynaecol Endosc* 1995; 4:201-206
- ⁸⁶ Motashaw ND, Dave S, Paghdiwalla K. Hysteroscopic management of submucous uterine myomata. *Gynaecol Endosc* 1995; 4:207-212
- ⁸⁷ Mencaglia L, Tantini C. Hysteroscopic treatment of septate and arcuate uterus. *Gynaecol Endosc* 1996; 5: 151-154
- ⁸⁸ Saridogan E, Bolaji II, Boto T, Djahanbakhch O. Experience with combined use of laparoscopy and hysteroscopy for the investigation of infertility. *Gynaecol Endosc* 1997; 6:119-124
- ⁸⁹ Phipps JH, John M. Paediatric vaginoscopy for retrieval of foreign bodies. *Gynaecol Endosc* 1992; 1:56
- ⁹⁰ Arjona JE, Miño M, Codon J, Povedano B, Pelegrin B, Castelo-Blanco C. Satisfaction and tolerance with office hysteroscopic tubal sterilization. *Fertil Steril* 2008; 90:1182-1186
- ⁹¹ Mackenzie FM, Walsh DJ, Nwabine NJ, Carr A, Davis JA. Outpatient hysteroscopy compared with conventional EUA and D&C - patient acceptability and financial cost. *Gynaecol Endosc* 1992; 1:147-150

-
- ⁹² Costello MF, Horowitz SD, Williamson M. A prospective randomized double-blind placebo-controlled study of local anaesthetic injected through the hysteroscope for outpatient hysteroscopy and endometrial biopsy. *Gynaecol Endosc* 1998; 7: 121-126
- ⁹³ Maia H Jr, Maltez A, Calmon LC, Marques D, Oliveira M, Coutinho E. Comparison between suction curettage, transvaginal sonography and hysteroscopy for the diagnosis of endometrial polyp. *Gynaecol Endosc* 1998; 7: 127-132
- ⁹⁴ Cooper KG, Parkin DE, Garratt AM, Grant AM. A randomised comparison of medical and hysteroscopic management in women consulting a gynaecologist for treatment of heavy menstrual loss. *Br J Obstet Gynecol* 1997; 104:1360-6
- ⁹⁵ Neven P, De Muylder X, van Belle Y, Vanderick G, de Muylder E. Tamoxifen and the uterus and endometrium. *Lancet* 1989; 2:375
- ⁹⁶ Willen R, Lindhal B, Andolf E, Ingvar C, Liedman R, Ranstam J. Histopathologic findings in thickened endometria, as measure by ultrasound in asymptomatic, postmenopausal breast cancer patients on various adjuvant treatment including tamoxifen. *Anticancer Res* 1998; 18:667-676
- ⁹⁷ Fleischer AC, Cullinan JA, Jones HW III. Transvaginal sonography of endometrial disorders. In: Fleischer AC, Manning FA, Jeanty P, Romero R ed. *Sonography in Obstetrics and Gynecology, principles and practice*. 5th ed. Stamford: Appleton and Lange; 1996. p.869-885
- ⁹⁸ Lerner J, Timor-Tritsch I, Monteagudo A. Use of transvaginal sonography in the evaluation of endometrial hyperplasia and carcinoma. *Obstet Gynecol Surv* 1996; 51:718-725
- ⁹⁹ Fleischer AC, Wheeler JE, Lindsay I, Hendrix SL, Grabil S, Kravitz B, et al. An assessment of the value of ultrasonographic screening for endometrial disease in postmenopausal women without symptoms. *Am J Obstet Gynecol* 2001; 184:70-75
- ¹⁰⁰ Archer DF, McIntyre-Seltman K, Wilborn WW Jr, Dowling EA, Cone F, Creasy GW, et al. Endometrial morphology in asymptomatic postmenopausal women. *Am J Obstet Gynecol* 1991; 165:317-322
- ¹⁰¹ Bornstein J, Auslender R, Pascal B, Gutterman E, Isakov D, Ibramovici H. Diagnostic pitfalls of ultrasonographic uterine screening in women treated with tamoxifen. *J Reprod Med* 1994; 39:674-678
- ¹⁰² Alcazar JL, Jurado M, Lopez-Garcia G. Comparative study of transvaginal ultrasonography and CA 125 in the preoperative evaluation of myometria invasion in endometrial cancer. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1999; 14:210-214
- ¹⁰³ Dorum A, Kristensen GB, Langebrekke A, Sornes T, Skaar O. Evaluation of endometrial thickness measured by endovaginal ultrasound in women with postmenopausal bleeding. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1993; 72: 116-119
- ¹⁰⁴ Smith-Bindman R, Kerlikowske K, Feldstein VA, Subak L, Scheidler J, Segal M, et al. Endovaginal ultrasound to exclude endometrial cancer and other endometrial abnormalities. *JAMA* 1998; 280: 1510-1517
- ¹⁰⁵ Fong K, Kung R, Lytwyn A, Trudeau M, Chapman W, Nugent P, et al. Endometrial evaluation with transvaginal US and hysterosonography in asymptomatic postmenopausal women with breast cancer receiving tamoxifen. *Radiology* 2001; 220:765-773
- ¹⁰⁶ Widrich T, Bradley LD, Mitchinson AR, Collins R. Comparison of saline infusion sonography with office hysteroscopy for the evaluation of endometrium. *Am J Obstet Gynecol* 1996; 174:1327-1334
- ¹⁰⁷ Goldchmit R, Katz Z, Blickstein I, Caspi B, Dgani R. The accuracy of endometrial pipelle sampling with and without sonographic measurement of endometrial thickness. *Obstet Gynecol* 1994; 83:480

-
- ¹⁰⁸ Fleischer AC, Cullinan JA, Walsh JW. Problem-oriented gynecologic imaging with emphasis on ultrasonography. In: *Sonography in Obstetrics and Gynecology, principles and practice*. Fleischer AC, Manning FA, Jeanty P, Romero R ed. 5th ed. Stamford: Appleton and Lange; 1996; p.887-911
- ¹⁰⁹ De Vries LD, Dijkhuizen FPHL, Mol BWJ, Brodmann HAM, Moret E, Heintz APM. Comparison of transvaginal sonography, saline infusion sonography, and hysteroscopy in premenopausal women with abnormal uterine bleeding. *J Clin Ultrasound* 2000; 28:217-223
- ¹¹⁰ O'Connell LP, Fries MH, Zeringue E, Brehm W. Triage of abnormal postmenopausal bleeding: a comparison of endometrial biopsy and transvaginal sono-hysterography versus fractional curettage with hysteroscopy. *Am J Obstet Gynecol* 1998; 178:956-961
- ¹¹¹ Cicinelli E, Romano F, Anastasio PS, Blasi N, Parisi C, Galantino P. Transabdominal sonohysterography, transvaginal sonography and hysteroscopy in the evaluation of submucous myomas. *Obstet Gynecol* 1995; 85:42-47
- ¹¹² Amit A, Weiner Z, Ganem N, Kerner H, Edwards CL, Kaplan A, et al. The diagnostic value of Power Doppler measurements in endometrium of women with postmenopausal bleeding. *Gynecol Oncol* 2000; 77:243-247
- ¹¹³ Kurjak A. The characterization of uterine tumors by transvaginal color Doppler. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1991; 1:50-52
- ¹¹⁴ Kupesic-Urek S, Shalan H, Kurjak A. Early detection of endometrial cancer by transvaginal color Doppler. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1993; 49:46-49
- ¹¹⁵ Carter J, Saltzman A, Hartenbach E, Fowler J, Carson L, Twigg LB. Flow characteristics in benign and malignant gynecologic tumors using transvaginal color flow Doppler. *Obstet Gynecol* 1994; 83:125-130
- ¹¹⁶ Martinez-Ten P, Montalvo J, Garcia Santos J, Barron EM, Monte JC, Cristobal I, et al. Ecografía y doppler color transvaginal en adenocarcinoma de endometrio. *Prog Obstet Ginecol* 1998; 41:221-237
- ¹¹⁷ Alcazar JL, Galan MJ, Jurado M, Lopez-Garcia G. Intratumoral blood flow analysis in endometrial carcinoma: correlation with tumor characteristics and risk for recurrence. *Gynecol Oncol* 2002; 84:258-262
- ¹¹⁸ Frei KA, Kinkel K. Staging endometrial cancer: role of magnetic resonance imaging. *J Magn Reson Imaging* 2001; 13 (6): 850-855
- ¹¹⁹ Sahakian V, Syrop C, Turner D. Endometrial carcinoma: transvaginal ultrasonography prediction of depth of myometrial invasion. *Gynecol Oncol* 1991; 43:217-219
- ¹²⁰ Langer RD. Transvaginal ultrasonography compared with endometrial biopsy for the detection of endometrial disease. *N Engl J Med* 1997; 337:1792-1798
- ¹²¹ Hasumi K, Matsuzawa M, Chen HF, Takahashi, Sakura M. Computed tomography in the evaluation of endometrial carcinoma. *Cancer* 1982; 50:904-908
- ¹²² Hricak H, Stern JL, Fisher MR, Shapeero LG, Winkler ML, Lacey CG. Endometrial carcinoma staging by MR imaging. *Radiology* 1987; 162:297-305
- ¹²³ Javitt MC, Stein HL, Lovecchio JL. MRI in staging of endometrial and cervical carcinoma. *Magn Reson Imaging* 1987; 5:83-92
- ¹²⁴ Kinkel K, Kaji Y, Yu KK, Segal MR, Lu Y, Powell B, et al. Radiologic staging in patients with endometrial cancer: a meta-analysis. *Radiology* 1999; 212:711-718
- ¹²⁵ Manfredi R, Mirk P, Maresca G, Margarite PA, Testa A, Zannoni GF, et al. Local-regional staging of endometrial carcinoma: role of MR imaging in surgical planning. *Radiology* 2004; 231:372-378

-
- ¹²⁶ Kim SH, Kim HD, Song YS, Kang SB, Lee HP. Detection of deep myometrial invasion in endometrial carcinoma: comparison for ultrasound, CT, and MRI. *J Comput Assist Tomogr* 1995; 19:766-772
- ¹²⁷ Horowitz NS, Dehdashti F, Herzog TJ, Arder JS, Powell MA, Gibb RK, et al. Prospective evaluation of FDG-PET for detecting pelvic and para-aortic lymph node metastasis in uterine corpus cancer. *Gynecol Oncol* 2004; 95:546-551
- ¹²⁸ Mazur M, Kurman RJ. Polyps. In: Mazur MT, Kurman RJ, editors. *Diagnosis of endometrial biopsies and curettings*. New York: Ed Springer-Verlage; 1995. p.1-260
- ¹²⁹ Dallembach-Hellweg G. Histología normal del endometrio. En: *Endometrio. Histología patológica en diagnóstico e investigación*. 2ª ed. Barcelona: Ed Salvat; 1985. p.19-77
- ¹³⁰ González-Merlo J. *Ginecología*. 6ª ed. Madrid: Masson; 1995. p.124-127
- ¹³¹ Jafari K, Javaheri G, Ruiz G. Endometrial adenocarcinoma and the Stein-Leventhal syndrome. *Obstet Gynecol* 1978; 51:97-100
- ¹³² Elliot EA, Matanosky GM, Rosenhein NB, Grumbine FC, Diamond EL. Body fat patterning in women with endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 1990; 39:253-258,
- ¹³³ Burke TW, Tortolero-Luna G, Malpica A, Baker W, Whittaker L, Johnson E, et al. Endometrial hyperplasia and endometrial cancer. *Obstet Gynecol Clin North Am* 1996; 23:411-456
- ¹³⁴ de Muylder X, Neven P, de Somer M. Endometrial lesions in patients undergoing tamoxifen therapy. *Int J Gynecol Pathol* 1991; 36:127-129
- ¹³⁵ Ismail SM. Pathology of endometrium treated with tamoxifen. *J Clin Pathol* 1994; 47:827-833
- ¹³⁶ Andersson M, Storm H, Mouridsen T. Incidence of new primary cancers after adjuvant tamoxifen therapy and radiotherapy for early breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 1991; 83:1013-1017
- ¹³⁷ Early Breast Cancer Trialists Collaborative Group. Tamoxifen for early breast cancer: an overview of the randomized trials. *Lancet* 1998; 351:15451-15467
- ¹³⁸ Wickerham DL, Fisher B, Wolmark N, Bryan J, Costantino J, Bernstein L, et al Association of tamoxifen and uterine sarcoma. *J Clin Oncol* 2002; 20:2758-2760
- ¹³⁹ Bouchardy C, Verkooijen HM. Increased risk of malignant mullerian tumors of the uterus among women with breast cancer treated by tamoxifen. *J Clin Oncol* 2002; 20:4403
- ¹⁴⁰ Ewertz M, Storm HH. Multiple primary cancers of the breast, endometrium and ovary. *Eur J Cancer Clin Oncol* 1989; 25:1927-1932
- ¹⁴¹ Tepper R, Beyth Y, Altaras MM, Zalel Y, Aspira J, Cordoba M, et al. Value of sonohysterography in asymptomatic postmenopausal tamoxifen-treated patients. *Gynecol Oncol* 1997; 64:386-391
- ¹⁴² Cohen I, Bernheim J, Azaria R, Tepper R, Sharony R, Beyth Y. Malignant endometrial polyps in postmenopausal breast cancer tamoxifen-treated patients. *Gynecol Oncol* 1999; 75:136-142
- ¹⁴³ Kurman R, Mazur M. Benign diseases of the endometrium. In: Kurman RJ, editor. *Blaustein's Pathology of the female genital tract*. 5th edition. New York: Springer; 2002
- ¹⁴⁴ Kumar V, Abbas A, Fausto N, Mitchell R. *Robbins Patologia humana*. 8ª ed. Barcelona: Editorial Elsevier; 2008
- ¹⁴⁵ Crum CP, Lee KR. *Diagnostic Gynecologic and Obstetric Pathology*. 1th ed. Philadelphia: Elsevier-Saunders; 2006. p.441-491
- ¹⁴⁶ Rubin R, Strayer D. *Rubin's Pathology*. 5th ed. Philadelphia: Lippincott; 2008

-
- ¹⁴⁷ Silverberg SG, Tabbara SO. The uterine corpus. In: Silverberg SG, ed. Principles and practice of surgical pathology. 3rd ed. New York: Churchill Livingstone; 1997. p.2459-2524
- ¹⁴⁸ Sherman ME, Mazur MT, Kurgan RJ. Benign diseases of the endometrium. In: Kurgan RJ, editor. Blaunstein's pathology of the female genital tract. New York: Springer; 2002. p. 421-466
- ¹⁴⁹ Wolfe SA, Macules A. Malignant lesions arising from benign endometrial polyps. *Obstet Gynecol* 1962; 20:542-551
- ¹⁵⁰ Goldstein SR, Monteagudo A, Popiolek D, Mayberry P, Timor-Tritsch I. Evaluation of endometrial polyps. *Am J Obstet Gynecol* 2002; 186:669-674
- ¹⁵¹ Wang JH, Zhao J, Lin J. Opportunities and risk factors for premalignant and malignant transformation of endometrial polyps, management strategies. *J Minimal Invasive Gynecol* 2010; 17:53-58
- ¹⁵² Kumar V, Abbas AK, Fausto N. Patología estructural y funcional de Robbins y Cotran. 7^o ed. Madrid: Elsevier; 2006
- ¹⁵³ Deligdisch L, Kalir T, Cohen CJ, de Latour M, Le Bouedec G, Penault-Llorca F. Endometrial histopathology in 700 patients treated with tamoxifen for breast cancer. *Gynecol Oncol* 2000; 78:181-186
- ¹⁵⁴ Nouvo MA, Nouvo GJ, McCaffrey RM, Levine RU, Barron B, Winkler B. Endometrial polyps in postmenopausal patients receiving tamoxifen. *Int J Gynecol Pathol* 1989; 8:125-131
- ¹⁵⁵ Schlesinger C, Kamoi S, Ascher S, Kendell M, Lage J, Silverberg SG. Endometrial polyps: a comparison study of patients receiving tamoxifen with two control groups. *Int J Gynecol Pathol* 1998; 17:302-311
- ¹⁵⁶ William F, Novak ER. Endometrial polyps. *Obstet Gynecol* 1956; 8:40-49
- ¹⁵⁷ Young RH, Treger T, Scully RE. Atypical polypoid adenomyoma of the uterus. A report of 27 cases. *Am J Clin Pathol* 1986; 86:139-145
- ¹⁵⁸ Rollason TP, Redman CW. Atypical polypoid adenomyoma. Clinical, histological and immunocytochemical findings. *Eur J Gynaecol Oncol* 1988; 9:444-451
- ¹⁵⁹ Mazur MT. Atypical polypoid adenomyomas of the endometrium. *Am J Surg Pathol* 1981; 5:473-482
- ¹⁶⁰ Cohen I, Altaras MM, Shapira J, Beyth Y. Different coexisting endometrial histological features in asymptomatic postmenopausal breast cancer patients treated with tamoxifen. *Gynecol Obstet Invest* 1997; 43:60-63
- ¹⁶¹ Orbo A, Arnes M, Hancke C, Vereide AB, Pettersen I, Larsen K. Treatment results of endometrial hyperplasia after prospective D-score classification: a follow-up study comparing effect of LNG-IUD and oral progestins versus observation only. *Gynecologic Oncology* 2008; 111(1): 68-73
- ¹⁶² Ramondetta LM, Sherwood JB, Dunton JD, Palazzo JP. Endometrial cancer in polyps associated with tamoxifen use. *Am J Obstet Gynecol* 1999; 180:340-341
- ¹⁶³ Peterson WF, Novak ER. Endometrial polyps. *Obstet Gynecol* 1956; 8:40-49
- ¹⁶⁴ Kurman RJ, Norris HJ. Endometrial hyperplasia and related cellular changes. In: Kurman RJ, editor. Blaustein's Pathology of the Female Genital Tract. 4th ed. New York: Springer-Verlag; 1994. p.441
- ¹⁶⁵ Kurman RJ, Kaminski PF, Norris HJ. The behavior of endometrial hyperplasia. A long-term study of "untreated" hyperplasia in 170 patients. *Cancer* 1985; 56:403-414
- ¹⁶⁶ Kurman RJ, Norris HJ. Evaluation of criteria for distinguishing atypical hyperplasia from well-differentiated carcinoma. *Cancer* 1982; 49: 2547-2559
- ¹⁶⁷ Hammond R, Johnson J. Endometrial hyperplasia. *Current Obstet Gynecol* 2004; 40:99-103

-
- ¹⁶⁸ Korhonen MO, Symons JP, Hyde BM, Rowan JP, Wilborn WH. Histologic classification and pathologic findings for endometrial biopsy specimens obtained from 2964 perimenopausal and postmenopausal women undergoing screening for continuous hormones as replacement therapy (CHART 2 Study). *Am J Obstet Gynecol* 1997; 176:377-380
- ¹⁶⁹ Saveili L, de Iaco P, Santini D, Rosati F, Ghi T, Pignotti E, et al. Histopathologic features and risk factors for benignity, hyperplasia, and cancer in endometrial polyps. *Am J Obstet Gynecol* 2003; 188:927-931
- ¹⁷⁰ Epplein M, Reed SD, Voigt LF, Newton KM, Holt VL, Weiss NS. Risk of complex and atypical endometrial hyperplasia in relation to anthropometric measures and reproductive history. *Am J Epidemiol* 2008; 168: 563-570
- ¹⁷¹ Potischman N, Swanson CA, Siiteri PK, Hoover RN. Reversal of relation between body mass and endogenous estrogen concentrations with menopausal status. *J Natl Cancer Inst* 1996; 88:756-758
- ¹⁷² Beresford SA, Weiss NS, Voigt LF, MacKnight. Risk of endometrial cancer in relation to use of estrogen combined with cyclic progestágeno therapy in postmenopausal women. *Lancet* 1997; 349:458-461
- ¹⁷³ Cohen I. Endometrial pathologies associated with postmenopausal tamoxifen treatment. *Gynecol Oncol* 2004; 94:256-266
- ¹⁷⁴ Fisher B, Costantino JP, Wickerham DL, Redmond CK, Kavanah M, Cronin WM, et al. Tamoxifen for prevention of breast cancer: report of the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project P-1 Study. *J Natl Cancer Inst* 1998; 90:1371-1388
- ¹⁷⁵ Cheng WF, Lin HH, Torng PL, Huang SC. Comparison of endometrial changes among symptomatic tamoxifen-treated and nontreated premenopausal and postmenopausal breast cancer patients. *Gynecol Oncol* 1997; 66:233-237
- ¹⁷⁶ ACOG Committee Opinion No. 336: Tamoxifen and Uterine Cancer. *Obstet Gynecol* 2006; 107:1475-1478
- ¹⁷⁷ Lahti E, Blanco G, Kauppila A, Apaja-Sarkkinen M, Taskinen PJ, Laatkainen T. Endometrial changes in postmenopausal breast cancer patients receiving tamoxifen. *Obstet Gynecol* 1993;81:660-664
- ¹⁷⁸ Garuti G, Cellani F, Centinaio G, Sita G, Nalli G, Luerti M . Histopathologic behavior of endometrial hyperplasia during tamoxifen therapy for breast cancer. *Gynecol Oncol* 2006; 101:269-273
- ¹⁷⁹ Baak, JP, Mutter, GL, Robboy, S, van Diest PJ, Uyterlinde AM, Orbo A, et al. The molecular genetics and morphometry-based endometrial intraepithelial neoplasia classification system predicts disease progression in endometrial hyperplasia more accurately than the 1994 World Health Organization classification system. *Cancer* 2005; 103:2304-2312
- ¹⁸⁰ Sherman, ME. Theories of endometrial carcinogenesis: a multidisciplinary approach. *Mod Pathol* 2000; 13: 295-308
- ¹⁸¹ Reed SD, Newton KM, Clinton WL, Epplein M, Garcia R, Allison K, et al. Incidence of endometrial hyperplasia. *Am J Obstet Gynecol* 2009; 200:678-680
- ¹⁸² Tavassoli and Devilee. World Health Organization Classification of Tumour. Pathology and Genetics Tumours of the breast and female genital organs. Tavassoli FA and Devilee P ed. Lyon: International Agency for Research on Cancer Press; 2003
- ¹⁸³ Fox H, Buckley CH. The endometrial hyperplasias and their relationship to endometrial neoplasia. *Histopathology* 1982; 6: 493
- ¹⁸⁴ Skov BG, Broholm H, Engel U. Comparison of the reproducibility of the WHO classifications of 1975 and 1994 of endometrial hyperplasia. *Int J Gynecol Pathol* 1997; 16:33

-
- ¹⁸⁵ Bergeron, C, Nogales, FF, Masseroli, M, Abeler V, Duillard 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
- ¹⁸⁶ Hu K, Zhong G, He F. Expression of estrogen receptors ER and ER in endometrial hyperplasia and adenocarcinoma. In *J Gynecol Cancer* 2005; 15:537-541
- ¹⁸⁷ Ehrlich CE, Young PC, Cleary RE. Cytoplasmic progesterone and estradiol receptors in normal, hiperplastic, and carcinomatous endometria: therapeutic implications. *Am J Obstet Gynecol* 1981; 141:539-546
- ¹⁸⁸ Baak JPA, Kurver PHJ, Overdiep SH, Delemarre JFM, Boon ME, Lindeman J, et al. Quantitative, microscopical, computer-aided diagnosis of endometrial hyperplasia or carcinoma in individual patients. *Histopathology* 1981; 5:689-695
- ¹⁸⁹ Dietel M. The histological diagnosis of endometrial hyperplasia. Is there a need to simplifi? *Virchows Archiv* 2001; 439:604-608
- ¹⁹⁰ Trimble CL, Kauderer J, Zaino R, Silverberg S, Lim C, Burke JJ 2nd, et al. Concurrent endometrial carcinoma in women with biopsy diagnosis of atypical endometrial hyperplasia: a GOG study. *Cancer* 2006; 106:729-731
- ¹⁹¹ Kendall BS, Ronnett BM, Isacson C, Cho KR, Hedrick L, Diener-West M, et al. Reproducibility of the diagnosis of endometrial hyperplasia, atypical hyperplasia, and well-differentiated carcinoma. *Am J Surg Pathol* 1998; 22:1012-1019
- ¹⁹² Cohen I, Perel E, Flex D, Tepper R, Altaras MM, Cordoba M, et al. Endometrial pathologies in postmenopausal tamoxifen treatment: comparison between gynaecological symptomatic and gynaecological asymptomatic breast cancer patients. *J Clin Pathol* 1999; 52:278-282
- ¹⁹³ Marconi D, Exacoustos C, Cangi B, Perroni A, Zupi E, Valli E, et al. Transvaginal sonographic and hysteroscopic finding in postmenopausal women receiving tamoxifen. *J Minimally Invasive Gynecol* 1997; 4:331-339
- ¹⁹⁴ Varma R, Soneja H, Bhatia K, Ganesan R, Rollason T, Clark TJ, et al. The effectiveness of a levonorgestrel-releasing intrauterine system (LNG-IUS) in the treatment of endometrial hyperplasia: a long term follow-up study. *Eur J Obstet Gynecol Reproduc Biol* 2008; 139(2):169-175
- ¹⁹⁵ Haimovich S, Checa MA, Mancebo G, Fuste P, Carreras R. Treatment of endometrial hyperplasia without atypia in peri- and postmenopausal women with a levonorgestrel intrauterine device. *Menopause* 2008; 15(5):1002-1004
- ¹⁹⁶ Wildemeersch D, Dhont M. Treatment of nonatypical and atypical hyperplasia with a levonorgestrel-releasing intrauterine system. *Am J Obstet Gynecol* 2003; 188:1297-1298
- ¹⁹⁷ Wildemeersch D, Jansens D, Pyliser K, De Wever N, Verbeek G, Dhont M, et al. Management of patients with nonatypical endometrial hyperplasia with a levonorgestrel-releasing intrauterine system: Long-term follow-up. *Maturitas* 2007; 57:210-213
- ¹⁹⁸ Zaino RJ, Kauderer J, Trimble CL, Silverberg SG, Curtin JP, Lim PC, et al. Reproducibility of the diagnosis of atypical endometrial hyperplasia. *Cancer* 2006; 106:804-811
- ¹⁹⁹ Montgomery BE, Daum GS, Dunton CJ. Endometrial hyperplasia: a review. *Obstet Gynecol Survey* 2004; 59:368-378

-
- ²⁰⁰ Horn LC, Schunurrbusch U, Bilek K, Hentschel B, Eienkel J. Risk of progression in complex and atypical endometrial hyperplasia: clinicopathologic analysis in cases with and without progesterone treatment. In *J Gynecol Cancer* 2004; 14:348-353
- ²⁰¹ Office for National Statistic. Cancer Statistic Registrations. Registrations of cancer diagnosed in 2007, England. National Statistic: London 2010. Disponible en: <http://info.cancerresearchuk.org>. Acceso el 5 de agosto 2010
- ²⁰² Parkin DM. Global cancer statistics in the year 2000. *The Lancet Oncology* 2001; 2:533-543
- ²⁰³ Surveillance Epidemiology and end results program (SEER). Cancer Statistics Review 1975-2006. National Cancer Institute. Disponible en: <http://cancernet.nci.nih.gov>. Acceso el 2 de febrero 2010
- ²⁰⁴ Jemal A, Murray T, Ward E, Samuels RC, Tiwari RC, Ghafoor A, et al Cancer statistics, 2005. *CA Cancer J Clin* 2005; 55:10-30
- ²⁰⁵ Miñarro R, Black R, Martinez C, Navarro C, Garau I, Izarzugaza I et al. Cancer incidence and mortality in Spain. Patterns and trends. Technical Report nº 36. Lyon: IARC Press; 2000
- ²⁰⁶ Bray F, Dos Santos Silva I, Moller H, Weiderpass E. Endometrial cancer incidence trends in Europe: underlying determinants and prospects for prevention. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2005; 14:1132-1142
- ²⁰⁷ Elwood JM, Cole P, Rothman KJ, Kaplan SD. Epidemiology of endometrial cancer. *J Natl Cancer Inst* 1977; 59:1055-1060
- ²⁰⁸ Ewetz M, Schou G, Boice JD Jr. The joint effect of risk factors on endometrial cancer. *Eur J Cancer Clin Oncol* 1988; 24: 189-94
- ²⁰⁹ Parslov M, Lidegaard O, Klinton S, Pedersen B, Jonsson L, Eriksen PS, Ottesen B. Risk factors among young women with endometrial cancer: a Danish case-control study. *Am J Obstet Gynecol* 2000; 182:23-29
- ²¹⁰ Brinton LA, Berman ML, Mortel R, Twiggs LB, Barrett RI, Wilbanks GD, Lannom L, Hoover RN. Reproductive, menstrual, and medical risk factors for endometrial cancer: results from a case-control study. *Am J Obstet Gynecol* 1992; 167:1317-1325
- ²¹¹ Kalandidi A, Tzonou A, Lipworth L, Gamatsi I, Filippa D, Trichopoulos D. A case-control study of endometrial cancer in relation to reproductive, somatometric, and lifestyle variables. *Oncology* 1996; 53:354-359
- ²¹² Pettersson B, Adami Ho, Bergstrom R, Johansson ED. Menstruation span a time-limited risk factor for endometrial carcinoma. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1986; 65:247-255
- ²¹³ Logan WP. Marriage and childbearing in relation to cancer of the breast and uterus. *Lancet* 1953; 265:1199-1202
- ²¹⁴ Escobedo LG, Lee NC, Peterson HB, Wingo PA. Infertility-associated endometrial cancer risk may be limited to specific subgroups of infertile women. *Obstet Gynecol* 1991; 77:124-8
- ²¹⁵ Egeland GM, Matthews KA, Kuller LH, Kelsey SF. Characteristics of noncontraceptive hormone users. *Prev Med* 1988; 17:403-411
- ²¹⁶ Burke TW, Morris M. Adenocarcinoma de endometrio. En: *Ginecología*. Copeland LJ, Jarrell JF, McGregor JA editores. Madrid: Editorial Médica Panamericana; 1994; p.985-1004
- ²¹⁷ Demirkiran F, Arvas M, Erkun E, Kosebay D, Isiloglu H, Aktas E, Mil Z. The prognostic significance of cervico-vaginal cytology in endometrial cancer. *Eur J Gynaecol Oncol* 1995; 16: 403-409
- ²¹⁸ Bokhman JV. Two pathologic types of endometrial carcinoma. *Gynecol Oncol* 1983; 15:10-17

-
- ²¹⁹ Lax SF, Kendall B, Tashiro H, Slebos RJC, Ellenson LH. The frequency of p53, K-ras mutations, and microsatellite instability differs in uterine endometrioid and serous carcinoma: evidence of distinct molecular genetic pathways. *Cancer* 2000; 88:814-824
- ²²⁰ Lynch HT, Smyrk T. Hereditary non-polyposis colorectal cancer (Lynch Syndrome). An updated review. *Cancer* 1996; 78:1149-1167
- ²²¹ Sandles LG, Shulman LP, Elias S, Photopulos GJ, Smile LM, Posten WM, et al. Endometrial adenocarcinoma; genetic analysis suggesting heritable site-specific uterine cancer. *Gynecol Oncol* 1992; 47:167-71
- ²²² Parazzini F, La Vecchia C, Negri E, Riboldi GL, Surace M, Benzi G, et al. Diabetes and endometrial cancer: an Italian case-control study. *Int J Cancer* 1999; 81:539-542
- ²²³ Ewertz M, Schou G, Boice JD Jr. The joint effect of risk factors on endometrial cancer. *Eur J Cancer Clin Oncol* 1988; 24: 189-194
- ²²⁴ Mansell H, Hertig AT. Granulosa-theca cell tumors and endometrial cancer: a study of their relationship and a survey of 80 cases. *Obstet Gynecol* 1955; 6:385-394
- ²²⁵ Cauley JA, Gutai JP, Kuller LH, LeDonne D, Powell JG. The epidemiology of serum sex hormones in postmenopausal women. *Am J Epidemiol* 1989; 129:1120-1131
- ²²⁶ Soler M, Chatenoud L, Negri E, Parazzini F, Franceschi S, La Vecchia C. Hypertension and hormone-related neoplasm in women. *Hypertension* 1999; 34:320-325
- ²²⁷ Vasen HF, Wijnen JT, Menko FH, Kleibeuker JH, Taal BG, Griffioen G, et al. Cancer risk in families with hereditary non-polyposis colorectal cancer diagnosed by mutation analysis. *Gastroenterology* 1996; 110:1020-1027
- ²²⁸ de Jong MM, Nolte IM, te Meerman GJ, van der Graaf WT, Oosterwijk JC, Kleibeuker JH, et al. Genes other than BRCA1 and BRCA2 involved in breast cancer susceptibility. *J Med Genet* 2002; 39(4): 225-242
- ²²⁹ Eng C. Will the real Cowden syndrome please stand up: revised diagnostic criteria. *J Med Genet* 2000; 37(11):828-830
- ²³⁰ Kelly P. Hereditary breast cancer considering Cowden syndrome: a case study. *Cancer Nurs* 2003; 26(5):370-375
- ²³¹ Amazawa K, Matsui H, Seki K, Sekiya S: A case control study of endometrial cancer after antipsychotic exposure in premenopausal women. *Oncology* 2003; 64:116-123
- ²³² Norris HJ, Taylor HB. Postirradiation sarcomas of the uterus. *Obstet Gynecol* 1965; 26:689-693
- ²³³ Kosary CL. FIGO stage, histology, histologic grade, age and race as prognostic factors in determining survival for cancers of female gynecological system: an analysis of 1973-87 SEER cases of cancers of endometrium, cervix, ovary, vulva, and vagina. *Seminars in Surgical Oncology* 1994; 10:31-46
- ²³⁴ Lynch HT, Smyrk TC, Watson P, Lanspa SJ, Lynch JF, Lynch PM, et al. Genetics, natural history, tumor spectrum, and pathology of hereditary nonpolyposis colorectal cancer: an updated review. *Gastroenterology*. 1993; 104(5):1535-1549
- ²³⁵ Greenlee RT, Murria T, Bolden S, Wingo P. Cancer statistics, 2000. *CA Cancer J Clin* 2000; 50:7-33
- ²³⁶ Parazzini F, La Vecchia C, Bocciolone L, Franceschi S. The epidemiology of endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 1991; 41:1-16
- ²³⁷ Zucker PK, Kasdon EJ, Feldstein ML. The validity of Pap smear parameters as predictors of endometrial pathology in menopausal women. *Cancer* 1985; 56:2256-2263

-
- ²³⁸ Karlsson B, Granberg S, Wikland M, Ylöstalo P, Torvid K, Marsal K, et al. Transvaginal ultrasonography of the endometrium in women with postmenopausal bleeding: a Nordic multicenter study. *Am J Obstet Gynecol* 1995; 172:1488-1494
- ²³⁹ Surwit EA, Joelsson I, Einhorn N. Adjuvant radiation therapy in the management of stage I cancer of the endometrium. *Obstet Gynecol* 1981; 58:590-595
- ²⁴⁰ Wallin TE, Malkasian GD Jr, Gaffey TA, O'Brien PC, Fountain KS. Stage II cancer of the endometrium: a pathologic and clinical study. *Gynecol Oncol* 1984; 18:1-17
- ²⁴¹ Fornander T, Cedermark B, Mattson A, Skoog L, Theve T, Askergrén J, et al. Adjuvant tamoxifen in early breast cancer: occurrence of new primary cancers. *Lancet* 1989; 1:117-120
- ²⁴² Andersson M, Storm HH, Mouridsen HT. Carcinogenic effects of adjuvant tamoxifen treatment and radiotherapy for early breast cancer. *Acta Oncol* 1992; 259-263
- ²⁴³ Curtis RE, Boice JD, Shriner DA, Hankey BF, Fraumeni JF Jr. Second cancers after adjuvant tamoxifen therapy for breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 1996; 88:832-834
- ²⁴⁴ Robinson DC, Bloss JD, Schiano MA. A retrospective study of tamoxifen and endometrial cancer in breast cancer patients. *Gynecol Oncol* 1995; 59:186-190
- ²⁴⁵ Peters-Ingl C, Frank W, Danmayr E, Friedl HP, Leodolter S, Medl M. Association between endometrial cancer and tamoxifen treatment of breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 1999; 54:255-260
- ²⁴⁶ Bergman L, Beelen ML, Gallee MP, Hollema H, Benraadt J, Van Leeuwen FE. Risk and prognosis of endometrial cancer after tamoxifen for breast cancer. Comprehensive Cancer Centres ALERT Group. Assessment of Liver and Endometrial cancer Risk following Tamoxifen. *Lancet* 2000; 356:881-887
- ²⁴⁷ Clarke MR. Uterine malignant mixed müllerian tumor in a patient on long-term tamoxifen therapy for breast cancer. *Gynecol Oncol* 1993; 51:411-415
- ²⁴⁸ Clement PB, Oliva E, Young RH. Müllerian adenosarcoma of the uterine corpus associated with tamoxifen therapy, a report of six cases and a review of tamoxifen-associated endometrial lesions. *Int J Gynecol Pathol* 1996; 15:222-229
- ²⁴⁹ Fisher B, Costantino JP, Redmond CK, Fisher ER, Wickerham DL, Cronin WM, et al. Endometrial cancer in tamoxifen-treatment breast cancer patients: findings from the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project (NSABP) B-14. *J Natl Cancer Inst* 1994; 86:527-537
- ²⁵⁰ Silva EG, Carmen ST, Follen-Mitchell M. Malignant neoplasms of the corpus in patients treated for breast carcinoma: effect of tamoxifen. *Int J Gynecol Pathol* 1994; 13:248-258
- ²⁵¹ Mignotte H, Lasset C, Bonadona V, Lesur A, Luporsi E, Rodier JF, et al. Iatrogenic risk of endometrial carcinoma after treatment for breast cancer in large French case-control study. *Int J Cancer* 1998; 76:325-330
- ²⁵² Noguero MR, Muñoz JL, Jimenez JS, Miranda P, de la Fuente P. Neoplasias primarias múltiples de mama y endometrio secundarias a un tratamiento con tamoxifeno. Nuestra casuística. *Prog Obstet Ginecol*. 2003; 46:333-339
- ²⁵³ Narod SA, Pal T, Gram T, Mitchell M, Fyles A. Tamoxifen and risk of endometrial cancer. *Lancet* 2001; 357:65-66
- ²⁵⁴ Lasset C, Bonadona V, Mignotte H, Brémond A. Tamoxifen and risk of endometrial cancer. *Lancet* 2001; 357:66-67

-
- ²⁵⁵ Hoogendoorn WE, Hollema H, van Boven HH, Bergman E, de Leeuw-Mantel G, Platteel I, et al. Comprehensive Cancer Centers TAMARISK-group: Prognosis of uterine corpus cancer after tamoxifen treatment for breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2008; 112(1): 99-108
- ²⁵⁶ Kloos I, Delalogue S, Pautier P, di Palma M, Goupil A, Duvillard P, et al. Tamoxifen-related uterine carcinosarcomas occur under/after prolonged treatment: report of five cases and review of the literature. *Int J Gynecol Cancer*. 2002; 12(5):496-500
- ²⁵⁷ Kodama M, Kodama T. The nature of tamoxifen action in the control of female breast cancer. *In Vivo*. 2001; 15:319-325
- ²⁵⁸ Gail MH, Constantino JP, Bryant J, Croyle R, Freedman L, Helzlsouer K, et al. Weighing the risks and benefits of tamoxifen treatment for preventing breast cancer. *J Natl Cancer Inst*. 1999; 91(21):1829-1846
- ²⁵⁹ Bernstein L, Deapen D, Cerhan JR, Schwartz SM, Liff J, McGann-Maloney, et al. Tamoxifen therapy for breast cancer and endometrial cancer risk. *J Natl Cancer Inst* 1999; 91:1654-1662
- ²⁶⁰ Hulka CA, Hall DA. Endometrial abnormalities associated with tamoxifen therapy for breast cancer, sonographic and pathologic correlation. *Am J Roentgenol* 1993; 160:809-812
- ²⁶¹ Goldstein SR. Unusual ultrasonographic appearance of the uterus in patients receiving tamoxifen. *Am J Obstet Gynecol* 1994; 170:447-451
- ²⁶² Mourits MJ, Van der Zee AG, Willemse PH, Ten Hoor KA, Hollema H, De Vries EG. Discrepancy between ultrasonography and hysteroscopy and histology of endometrium in postmenopausal breast cancer patients using tamoxifen. *Gynecol Oncol* 1999; 73:21-26
- ²⁶³ Scully RE, Bonfiglio TA, Kurman RJ, Silverberg SG, Wilkinson EJ. International histological classification and histologic typing of female genital tract tumors. 4th ed. Berlin: Springer-Verlag; 1994
- ²⁶⁴ Creasman WT. Announcement, FIGO stages: 1988 revisions. *Gynecol Oncol* 1989; 35:125-127
- ²⁶⁵ Zaino RJ, Kurman RJ, Diana KL, Morrow CP. The utility of the revised International Federation of Gynecology and Obstetrics histologic grading of endometrial adenocarcinoma using defined nuclear grading system. A Gynecologic Oncology Group study. *Cancer* 1995; 75:81-86
- ²⁶⁶ Ayhan A, Taskiran C, Yuce K, Kucukali T. The prognostic value of nuclear grading of endometrial adenocarcinoma. *Int J Gynecol Pathol* 2002; 22:71-74
- ²⁶⁷ Alkushi A, Abdul-Rahmar Z, Lim P, Schulzer M, Coldman A, Kalloger S, et al. Description of a novel system for grading of endometrial carcinoma and comparison with existing grading systems. *Am J Surgical Pathol* 2005; 29:295-304
- ²⁶⁸ Sagae S, Saito T, Satoh T, Ikeda T, Kimura S, Mori M, et al. The reproductibility of a binary tumor grading system for uterine endometrial endometrioid carcinoma, compared with FIGO system and nuclear grading. *Oncology* 2004; 67:344-350
- ²⁶⁹ Daniel AG, Peters WA. Accuracy of office and operating room curetaje in the grading of endometrial carcinoma. *Obstet Gynecol* 1988; 71:612-614
- ²⁷⁰ Silverberg SG, Kurman RJ. Atlas of tumors pathology. Tumors of the uterine corpus and gestational trophoblastic disease. Washington: AFIP; 1992
- ²⁷¹ Zaino RJ, Kurman RJ, Herbold D, Gliedman J, Bundy BN, Voet R, et al. The significance of squamous differentiation in endometrial carcinoma: Data from a Gynecologic Oncology Group study. *Cancer* 1991; 68:2293-22302

-
- ²⁷² Castrillon D, Lee KR, Nucci MR. Distinction between endometrial and endocervical adenocarcinoma: an immunohistochemical study. In *J Gynecol Pathol* 2002; 21:4-10
- ²⁷³ Andersson S, Rylander E, Larsson B, Strand A, Silfversvärd C, Wilander E. The role of human papillomavirus in cervical adenocarcinoma carcinogenesis. *Eur J Cancer* 2001; 37:246-250
- ²⁷⁴ Ross JC, Eifel PJ, Cox RS, Kempson RL, Hendrickson MR. Primary mucinous adenocarcinoma of the endometrium. A clinicopathologic and histochemical study. *Am J Surg Pathol* 1983; 7:715-729
- ²⁷⁵ Acharya S, Hensley ML, Montag AC, Fleming GF. Rare uterine cancers. *Lancet Oncol* 2005; 6:961-971
- ²⁷⁶ Hendrickson M, Ross J, Eifel P, Martinez A, Kempson R. Uterine papillary serous carcinoma: a highly malignant form of endometrial adenocarcinoma. *Am J Surg Pathol* 1982; 6:93-108
- ²⁷⁷ Havrilesky LJ, Alvarez Secord A, Bae-Jump V, Ayeni T, Calingaert B, Clarke-Pearson DL, et al. Outcomes in surgical stage I uterine papillary serous carcinoma. *Gynecol Oncol* 2007; 105:677-682
- ²⁷⁸ Deligdisch L, Gil J, Heller D, Cohen CJ. Two types of endometrial papillary neoplasm. A morphometric study. *Pathol Res Pract* 1992; 188:473-477
- ²⁷⁹ Abramovich D, Markman M, Kennedy A, Webster K, Belinson J. Serum CA-125 as a marker of disease activity in uterine papillary serous carcinoma. *J Cancer Res Clin Oncol* 1999; 125:697-698
- ²⁸⁰ Abeler VM, Kjørstad KE. Clear cell carcinoma of endometrium: a histopathological and clinical study of 97 cases. *Gynecol Oncol* 1990; 40:207-217
- ²⁸¹ Cirisano FD Jr, Robboy SJ, Dodge RK, Bentley RC, Krigman HR, Synan IS, et al. The outcome of stage I-II clinically and surgically stage papillary serous and clear cell endometrial cancer when compared with endometrioid carcinoma. *Gynecol Oncol* 2000; 77:55-56
- ²⁸² Rodolakis A, Papaspyrou I, Sotiropoulou M, Markaki S, Michalas S. A primary squamous cell carcinoma of the endometrium. A report of 3 cases. *Eur J Gynaecol Oncol* 2001; 22:143-146
- ²⁸³ Thomakos N, Galaal K, Godfrey KA, et al. Primary endometrial squamous cell carcinoma. *Arch Gynecol Obstet* 2008; 278:177-180
- ²⁸⁴ Stemmermann GN. Extrapelvic carcinoma metastatic to the uterus. *Am J Obstet Gynecol* 1961; 82:1261-1266
- ²⁸⁵ García E, Montesinos M, Jonguitud A. Neoplasias primarias múltiples en 3332 pacientes con cáncer ginecológico. *Prog Obstet Ginecol* 1997; 40:559-566
- ²⁸⁶ Cohen I, Altaras MM, Lew S, Tepper R, Beyth Y, Ben-Baruch G. Ovarian endometrioid carcinoma and endometriosis developing in a postmenopausal breast cancer patient during tamoxifen therapy, a case report and review of the literature. *Gynecol Oncol* 1994; 55:443-447
- ²⁸⁷ Cohen I, Beyth Y, Tepper R, Shapira J, Zalel Y, Figer A, et al. Ovarian tumors in postmenopausal breast cancer patients treated with tamoxifen. *Gynecol Oncol* 1996; 60:54-58
- ²⁸⁸ Ricci R, Komminoth P, Bannwart F, Torhorst J, Wight E, Heitz PU, et al. PTEN as a molecular marker to distinguish metastatic from primary synchronous endometrioid carcinomas of the ovary and uterus. *Diag Mol Pathol* 2003; 12:71-78
- ²⁸⁹ Kumar NB, Hart WT. Metastases to the uterine corpus from extragenital cancers. A clinicopathologic study of 63 cases. *Cancer* 1982; 50:2163-2169
- ²⁹⁰ Zaloudek CJ, Norris HJ. Mesenchymal tumors of the uterus. In: Fengolio C, Wolff M, editors. *Progress in surgical pathology*. Vol.3. New York: Masson; 1981:1-35

-
- ²⁹¹ Meden H, Meyer-Rath D, Schauer A, Kuhn W. Endometrial stromal sarcoma of the uterus. *Anticancer Drugs* 1991; 2:35-37
- ²⁹² Fresia AE, Currie JL, Farrington JE, Laxman R, Griffin CA. Uterine stromal sarcoma cell line. A cytogenetic and electron microscopic study. *Cancer Genet Cytogenet* 1992; 60:60-66
- ²⁹³ Press MF, Scully RE. Endometrial sarcomas complicating ovarian thecoma, polycystic ovarian disease and estrogen therapy. *Gynecol Oncol* 1985; 21:135-154
- ²⁹⁴ Liu FS, Kohler MF, Marks JR, Bast RC Jr, Broyd J, Berchuck A. Mutation on overexpression of the p53 tumor suppressor gene frequently occurs in uterine and ovarian sarcomas. *Obstet Gynecol* 1994; 83:118-124
- ²⁹⁵ Ober WB. Uterine sarcomas: histogenesis and taxonomy. *Ann NY Acad Sci* 1959; 75:568-590
- ²⁹⁶ National Comprehensive Cancer Network. Uterine Neoplasms Clinical Practice Guidelines in Oncology. *JNCCN* 2009; 7:498-531
- ²⁹⁷ Spanos WJ, Wharton JT, Gomez L, Fletcher GH, Oswald MJ. Malignant mixed mullerian tumor of the uterus. *Cancer* 1984; 53:311-316
- ²⁹⁸ Nordal RR, Thoresen SO. Uterine sarcomas in Norway 1956-1992: incidence, survival and mortality. *Eur J Cancer* 1997; 33:907-911
- ²⁹⁹ Dinh TV, Slavin RE, Bhagavan BS, Hannigan EV, Tiamson EM, Yandell RB. Mixed mullerian tumors of the uterus: a clinicopathologic study. *Obstet Gynecol* 1989; 74:388-392
- ³⁰⁰ Major FJ, Blessing JA, Silverberg SG, Morrow CP, Creasman WT, Currie JL, et al. Prognostic factors in early-stage uterine sarcoma. A Gynecologic Oncology Group study. *Cancer* 1993; 71:1702-1709
- ³⁰¹ Arici DS, Aker H, Yildiz E, Tasyurt A. Mullerian adenosarcoma of the uterus associated with tamoxifen therapy. *Arch Gynecol Obstet* 2000; 264:105-107
- ³⁰² Clement PB, Scully RE. Mullerian adenosarcoma of the uterus: a clinicopathologic analysis of 100 cases with a review of the literature. *Hum Pathol* 1990; 21:363-381
- ³⁰³ McCluggage WG. Malignant biphasic uterine tumours: carcinosarcomas or metaplastic carcinomas? *J Clin Pathol* 2002; 55:460-469
- ³⁰⁴ Amant F, Vergote I. Bifunctional pathway of uterine carcinosarcomas. *Hum Pathol* 2003; 34:299
- ³⁰⁵ Sreenan JJ, Hart W. Carcinosarcomas of the female genital tract. A pathologic study of 29 metastatic tumors; further evidence for the dominant role of the epithelial component and the conversion theory of histogenesis. *Am J Surg Pathol* 1995; 5:310-313
- ³⁰⁶ Harlow BL, Weiss NS, Lofton S. The epidemiology of sarcomas of the uterus. *J Natl Cancer Inst* 1986; 76:399-402
- ³⁰⁷ Nordal RN, Kjorstad KE, Stenwig AE, Trope CG. Leiomyosarcoma and endometrial stromal sarcoma of the uterus. A survey of patients treated in the Norwegian Radium Hospital. 1976-1985. *Int J Gynecol Cancer* 1993; 3:110-115
- ³⁰⁸ Chang KL, Crabtree GS, Lim-Tan SK, Kempson RL, Hendrickson MR. Primary uterine endometrial stromal neoplasms. A clinicopathologic study of 117 cases. *Am J Surg Pathol* 1990; 14:415-438
- ³⁰⁹ Norris HJ, Taylor HB. Mesenchymal tumors of the uterus. A clinical and pathological study of 53 endometrial stromal tumors. *Cancer* 1966; 19:755-766
- ³¹⁰ Barter JF, Smith EB, Szpak CA, Hinshaw W, Clarke-Pearson DL, Creasman WT. Leiomyosarcoma of the uterus: clinicopathologic study of 21 cases. *Gynecol Oncol* 1985; 21:220-227

-
- ³¹¹ Hye SC, Hu W, Kavanagh JJ. Targeted therapies in gynecologic cancers. *Current Cancer Drug Targets* 2006; 6:333-363
- ³¹² Wilson TO, Podratz KC, Gaffey TA, Malkasian GD Jr, O'Brien PC, Naessens JM. Evaluation of unfavourable histologic subtypes in endometrial adenocarcinoma. *Am J Obstet Gynecol* 1990; 162:418-426
- ³¹³ Goff BA, Rice LW. Assessment of depth of myometrial invasion in endometrial adenocarcinoma. *Gynecol Oncol* 1990; 38:46-48
- ³¹⁴ FIGO Committee on Gynecologic Oncology. Revised FIGO staging for carcinoma of the vulva, cervix, and endometrium. *International Journal of Gynecology and Obstetrics* 2009; 105:103-104
- ³¹⁵ Martin-Hirsch PL, Lilford RJ, Jarvis GJ. Adjuvant progestagen therapy for the treatment of endometrial cancer: review and meta-analyses of published randomised controlled trials. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1996; 65:201-207
- ³¹⁶ Hanson MB, van Nagell JR Jr, Powell DE, Donaldson ES, Gallion H, Merhige M, et al. The prognostic significance of lymph-vascular space invasion in stage I endometrial cancer. *Cancer* 1985; 55:1753-1757
- ³¹⁷ Zagouri F, Bozas G, Kafentari E, Tsiatas M, Nikitas N, Dimopoulos MA, et al. Endometrial cancer: What is new in adjuvant and molecularly targeted therapy? *Obstet Gynecol Int*, vol. 2010, Article ID 749579, 11 pages, 2010. doi:10.1155/2010/749579
- ³¹⁸ Hecht J, Mutter GL. Molecular and pathologic aspects of endometrial carcinogenesis. *J Clin Oncol* 2006; 24:4783-4791
- ³¹⁹ Bansal N, Yendluri V, Wenham RM. The molecular biology of endometrial cancer and the implications for pathogenesis, classification, and targeted therapies. *Cancer Control* 2009; 16:8-13
- ³²⁰ Mutter GL. PTEN, a protean tumor suppressor. *Am J Pathol* 2001; 158:1895-1898
- ³²¹ Maxwell GL, Risinger JI, Gumbs C, Shaw H, Bentley RC, Barret JC, et al. Mutation of the PTEN tumor suppressor gene in endometrial hyperplasias. *Cancer Res* 1998; 58:2500-2503
- ³²² Chalhoub N, Baker SJ. PTEN and the PI3-Kinase pathway in cancer. *Annu Rev Pathol* 2009; 4:127-150
- ³²³ Basil JB, Goodfellow PJ, Arder JS, Match DG, Herzog TJ. Clinical significance of microsatellite instability in endometrial carcinomas. *Cancer* 2000; 89:1758-1764
- ³²⁴ Bilbao C, Rodríguez G, Ramirez R, Falcon O, Leon L, Chirino R, et al. The relationship between microsatellite instability and PTEN gene mutations in endometrial cancer. *Int J Cancer* 2006; 119:563-570
- ³²⁵ Saegusa M, Hashimura M, Yoshida T, Okayasu I. β -catenin mutations and aberrant nuclear expression during endometrial tumorigenesis. *B J Cancer* 2001; 84:209-217
- ³²⁶ Moreno-Bueno G, Hardisson D, Sanchez C, et al. Abnormalities of the APC/beta-catenin pathway in endometrial cancer. *Oncogene* 2002; 21:7981-7990
- ³²⁷ Pan XY, Wang B, Che YC, Weng ZP, Dai HY, Peng W. Expression of claudin-3 and claudin-4 in normal, hyperplastic, and malignant endometrial tissue. *Int J Gynecol Cancer* 2007; 17:233-241
- ³²⁸ Lax SF, Pizer ES, Ronnett BM, Kurman RJ. Clear cell carcinoma of the endometrium is characterized by a distinctive profile of p53, Ki-67, estrogen, and progesterone receptor expression. *Hum Pathol* 1998; 29:551-558
- ³²⁹ Liu FS. Molecular carcinogenesis of endometrial cancer. *Taiwan J Obstet Gynecol* 2007; 46:26-32
- ³³⁰ An HJ, Logan S, Isacson C, Ellenson LH. Molecular characterization of uterine clear cell carcinoma. *Mod Pathol* 2004; 17:530-537

-
- ³³¹ Morrow CP, Bundy B, Kurman RJ, Creasman WT, Heller P, Homesley HD, et al. Relationships between surgical-pathologic risk factors and outcome in clinical stage I and II carcinoma of the endometrium: a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol* 1991; 40:55-65
- ³³² European Society for Medical Oncology (ESMO). ESMO minimum clinical recommendations for diagnosis, treatment and follow-up of ovarian cancer. *Ann Oncol* 2001; 12:1205-1207
- ³³³ Yarbrow JW, Page DL, Fielding LP, Patridge EE, Murphy GP. American Joint Committee on Cancer prognostic factors consensus conference. *Cancer* 1999; 86:2436-2446
- ³³⁴ Duk JM, Aalders JG, Fleuren GJ, de Bruijn HW. CA 125: a useful marker on endometrial carcinoma. *Am J Obstet Gynecol* 1986; 155:1097-1102
- ³³⁵ Duk JM, Aalders JG, Fleuren GJ, Krans M, de Bruijn HW. Tumor markers CA 125, squamous cell carcinoma antigen, and carcinoembryonic antigen in patient with adenocarcinoma of the uterine cervix. *Obstet Gynecol* 1989; 73:661-668
- ³³⁶ Odicino F, Pecorelli S, Zigliani L, Creasman WT. History of the FIGO cancer staging system. *Int J Gynecol Obstet* 2008; 101:205-210
- ³³⁷ FIGO. Annual report on the results of treatment in gynecologic cancer. *Int J Gynecol Obstet* 1989; 28:189-190
- ³³⁸ Benedet JL, Bender H, Jones H III, Ngan HY, Pecorelli S. FIGO staging classification and clinical practice guidelines in the management of gynecologic cancers. FIGO Committee on Gynecologic Oncology. *Int J Gynaecol Obstet* 2000; 70:209-262
- ³³⁹ Pecorelli S. Revised FIGO staging for carcinoma of the vulva, cervix, and endometrium. *Int J Gynecol Obstet* 2009; 105:103-104
- ³⁴⁰ Prat J. FIGO staging for uterine sarcomas. *Int J Gynecol Obstet* 2009; 104:177-178
- ³⁴¹ Creasman W. Revised FIGO staging for carcinoma of the endometrium. *Int J Gynaecol Obstet* 2009; 105:109
- ³⁴² FIGO committee on Gynecologic Oncology. FIGO staging for uterine sarcomas. *International Journal of Gynecology and Obstetrics* 2009; 104:179
- ³⁴³ Edge SB, Byrd DR, Compton CC, Fritz AG, Greene FL, Trotti A. *AJCC cancer staging manual*. 7th ed. New York: Springer; 2010
- ³⁴⁴ Edge SB, Compton CC. The American Joint Committee on Cancer: the 7th edition of the AJCC cancer staging manual and the future of TNM. *Ann Surg Oncol* 2010; 17:1471-1474
- ³⁴⁵ Dunton CJ, Balsara G, McFarland M, Hernandez E. Uterine papillary serous carcinoma: a review. *Obstet Gynecol Surv* 1991; 46:97-102
- ³⁴⁶ Bickenbach W, Lochmuller H, Dirlich G, Ruiand G, Thurmay R. Factor analysis of endometrial carcinoma in relation to treatment. *Obstet Gynecol* 1967; 29:632-636
- ³⁴⁷ Jacques SM, Qureshi F, Munkarah A, Lawrence WD. Interinstitutional surgical pathology review in gynaecologic oncology. *Int J Gynecol Pathol* 1998; 17:36-41
- ³⁴⁸ Grigsby PW, Perez CA, Camel HM, Kao MS, Galakatos E. Stage II carcinoma of the endometrium: results of therapy and prognostic factors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1985; 11:1915-1921
- ³⁴⁹ Peters WA III, Andersen WA, Thomson WN Jr, Morley GW. The selective use of vaginal hysterectomy in the management of adenocarcinoma of the endometrium. *Am J Obstet Gynecol* 1983; 146:285-289

-
- ³⁵⁰ Malur S, Possover M, Michels W, Schneider A. Laparoscopic-assisted vaginal versus abdominal surgery in patients with endometrial cancer: a prospective randomized trial. *Gynecol Oncol* 2001; 80:239-244
- ³⁵¹ Kilgore LC, Partridge EE, Alvarez RD, Austin JM, Shingleton HM, Noojin F, et al. Adenocarcinoma of the endometrium: survival comparisons of patients with and without pelvic node sampling. *Gynecol Oncol* 1995; 56:29-33
- ³⁵² Mohan DS, Samuels MA, Selim MA, Shalodi AD, Ellis RJ, Samuels JR. Long-term outcomes of therapeutic pelvic lymphadenectomy for stage I endometrial adenocarcinoma. *Gynecol Oncol* 1998; 70:165-171
- ³⁵³ COSA-NZ-UK Endometrial Cancer Study Groups. Pelvic lymphadenectomy in high-risk endometrial cancer. *Int J Gynecol Cancer* 1996; 6:102-107
- ³⁵⁴ Orr JW Jr, Holimon JL, Orr PF. Stage I corpus cancer: is teletherapy necessary. *Am J Obstet Gynecol* 1997; 176:777-789
- ³⁵⁵ Green JA, Kirvan JM, Tierney JF, Symonds P, Fresco L, Collingwood M, et al. Survival and recurrence after concomitant chemotherapy and radiotherapy for cancer of the uterine cervix: a systematic review and meta-analyses. *Lancet* 2001; 8:781-786
- ³⁵⁶ Southcott BM. Carcinoma of the endometrium. *Drugs*. 2001; 61(10):1395-1405
- ³⁵⁷ Corn BW, Lanciano RM, D'Agostino R, Kiggundu E, Dunton CJ, Purser P, et al. The relationship of local and distant failure from endometrial cancer: defining a clinical paradigm. *Gynecol Oncol* 1997; 66:411-416
- ³⁵⁸ Greven KM, Randall M, Fanning J, Bahktar M, Duray P, Peters A, et al. Patterns of failure in patients with stage I, grade 3 carcinoma of the endometrium. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1990; 19:529-534
- ³⁵⁹ Carey MS, O'Connell GJ, Johanson CR, Goodyear MD, Murphy KJ, Daya DM, et al. Good outcome associated with a standardized treatment protocol using selective postoperative radiation in patients with clinical stage I adenocarcinoma of the endometrium. *Gynecol Oncol* 1995; 57:138-144
- ³⁶⁰ Kucera H, Vavra N, Weghaupt K. Benefit of external irradiation in pathologic stage I endometrial carcinoma: a prospective clinical trial of 605 patients who received postoperative vaginal irradiation and additional pelvic irradiation in the presence of unfavorable prognostic factors. *Gynecol Oncol* 1990; 38:99-104
- ³⁶¹ Stryker JA, Podczaski E, Kaminski P, Velkley DE. Adjuvant external beam therapy for pathologic stage I and occult stage II endometrial carcinoma. *Cancer* 1991; 67:2872-2879
- ³⁶² Creutzberg CL, van Putten WL, Koper PC, Lybeert ML, Jobsen JJ, Wárlám-Rodenhuis CC, et al. Surgery and postoperative radiotherapy versus surgery alone for patients with stage-1 endometrial carcinoma: multicentre randomised trial. PORTEC Study Group. Post-operative radiation therapy in endometrial carcinoma. *Lancet* 2000; 355:1404-1411
- ³⁶³ Carey MS, Gawlik C, Fung-Kee-Fung M, Chambers A, Oliver T. Systematic review of systemic therapy for advanced or recurrent endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 2006; 101:158-167
- ³⁶⁴ Homesley HD, Meltzer P, Nieves L, Vaccarello L, Lowendowski GS, Elbendary AA. A phase II trial of weekly 1-hour paclitaxel as second-line therapy for endometrial and cervical cancer. *Int J Clin Oncol* 2008; 13:62-65
- ³⁶⁵ Mazgani M, Le N, Hoskins PJ. Reuse of carboplatin and paclitaxel in patients with relapsed endometrial cancer the British Columbia Cancer Agency experience. *Gynecol Oncol* 2008; 111:474-477
- ³⁶⁶ Oza AM, Eisenhauer EA, Elit L, Cutz JC, Sakurada A, Tsao MS, et al. Phase II study of erlotinib in recurrent or metastatic cancer: NCIC IND-148. *J Clin Oncol* 2008; 26:4319-4325

-
- ³⁶⁷ Fleming G, Sill M, Darcy KM, McMeekin DS, Thigpen JT, Adler LM, et al Phase II evaluation of trastuzumab in women with advanced or recurrent, HER2-positive endometrial carcinoma: A Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol* 2010; 116:15-20
- ³⁶⁸ Kamat AA, Merritt WM, Coffey D, Lin YG, Patel PR, Broaddus R, et al. Clinical and biological significance of vascular endothelial growth factor in endometrial cancer. *Clinical Cancer Research* 2007; 13:7487-7495
- ³⁶⁹ van Themsche C, Lafontaine L, Asselin E. X-linked inhibitor of apoptosis protein levels and protein kinase C activity regulate the sensitivity of human endometrial carcinoma cells to tumor necrosis factor alpha-induced apoptosis. *Endocrinology* 2008; 149(8):3789-3798
- ³⁷⁰ Reed NS, Mangioni C, Malmström H, Scarfone G, Poveda A, Percorelli S, et al. Phase III randomised study to evaluate the role of adjuvant pelvic radiotherapy in the treatment for uterine sarcomas stages I and II: An European Organisation for Research and Treatment of Cancer Gynaecological Cancer Group Study (protocol 55874). *Eur J Cancer* 2008; 44:808-818
- ³⁷¹ Wolfson AH, Brady MF, Mantel RS, Lee Y, Futoran RJ, Cohn D, et al. A Gynecologic Oncology Group randomized trial of whole abdominal irradiation (WAI) versus cisplatin, ifosfamide and mesna (CIM) in optimally debulked stage I-IV carcinosarcoma of the uterus. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2006 (abstract 5001)
- ³⁷² Omura GA, Blessing FJ, Sedlacek JA, Thigpen JT, Creasman RJ, Zaino RJ. A randomised trial of adriamycin with and without dimethyltrianoimidazole carboxamine in advanced uterine sarcomas. *Cancer* 1983; 52:626-632
- ³⁷³ Tierney JF, Mosseri V, Stewart LA, Souhami RL, Parmar MK. Adjuvant chemotherapy for soft-tissue sarcoma: review and meta-analysis of the Publisher results of randomised clinical trials. *Br J Cancer* 1995; 72:469-475
- ³⁷⁴ Bramwell VH. Adjuvant chemotherapy for adults soft tissue sarcoma: is there a Standard of care? *J Clin Oncol* 2001; 19:1238-1247
- ³⁷⁵ Homesley HD, Boike G, Spiegel GW. Feasibility of laparoscopic management of presumed stage I endometrial carcinoma and assessment of accuracy of myoinvasion estimates by frozen section: a gynecologic oncology group study. *Int J Gynecol Cancer* 2004; 14:314-347
- ³⁷⁶ Creasman W, Odicino F, Maisonneuve P, Benedet J, Shepherd J, Sideri M. Carcinoma of the corpus uteri. FIGO Annual report on the results of treatment in gynecological cancer. *J Epidemiol Biostat* 1998; 3:35-61
- ³⁷⁷ Creasman W, Odicino F, Maisonneuve P, Benedet J, Shepherd J, Sideri M. Carcinoma of the corpus uteri. FIGO 6th Annual report on the results of treatment in gynecological cancer. *Int J Gynaecol Obstet* 2006; 95(Suppl 1):105-143
- ³⁷⁸ Berrino F, Capocaccia R, Esteve J, Gatta G, Hakulinen T, Micheli A, Sant M, Verdecchia A. Survival of cancer patients in Europe. The Eurocare-2 Study. Lyon: IARC Scientific Publications; 1999. p.151
- ³⁷⁹ Straughn JM Jr, Huh WK, Nelly FJ, Leath CAIII, Kleinberg MJ, Hyde JJr, et al. Conservative management of stage I endometrial carcinoma after surgical staging. *Gynecol Oncol* 2002; 84:194-200
- ³⁸⁰ Zaino RJ, Kurgan RJ, Diana KL, Morrwo CP. Prognostic models to predict outcome for women with endometrial adenocarcinoma: the importance of distinction between surgical stage and clinical stage. *Cancer* 1996; 77:1115-1121
- ³⁸¹ Chambers JT, Merino M, Kohorn EI, Peschel RE, Schwartz PE. Uterine papillary serous carcinoma. *Obstet Gynecol* 1987; 69:109-113
- ³⁸² Abeler VM, Vergote IB, Kjørstad KE, Trope CG. Clear cell carcinoma of the endometrium Prognosis and metastatic pattern. *Cancer* 1996; 78:1740-1747

-
- ³⁸³ Hendrickson M, Ross J, Eifel PJ, Cox RS, Martinez A, Kempson R. Adenocarcinoma of the endometrium: analysis of 256 cases with carcinoma limited to the uterine corpus. Pathology review and análisis of prognostic variables. *Gynecol Onco* 1982; 13:373-392
- ³⁸⁴ Aalders J, Aveler V, Kolstad P, Onsrud M. Postoperative external irradiation and prognostic parameters in stage I endometrial carcinoma: clinical and histopathologic study of 540 patients. *Obstet Gynecol* 1980; 56:419-424
- ³⁸⁵ Abeler VM, Kjorstad KE, Berle E. Carcinoma of the endometrium in Norway: a histopathological and prognostic survey of a total population. *Int J Gynecol Cancer* 1992; 2:9-22
- ³⁸⁶ Aalders JG, Abeler V, Kolstad P. Recurrent adenocarcinoma of the endometrium: a clinical and histopathological study of 379 patients. *Gynecol Oncol* 1984; 17:85-103
- ³⁸⁷ Magriples U, Naftolin F, Schwartz PE, Carcangiu ML. High-grade endometrial carcinoma in tamoxifen-treated breast cancer patients. *J Clin Oncol* 1993; 11:485-490
- ³⁸⁸ Spanos WJ, Peters LJ, Oswald MJ. Patterns of recurrence in malignant mixed mullerian tumor of the uterus. *Cancer* 1986; 57:155-159
- ³⁸⁹ Echt G, Jepson J, Steel J, Langholz B, Luxton G, Hernandez W. Treatment of uterine sarcomas. *Cancer* 1990; 66:35-39
- ³⁹⁰ Knocke TH, Lucera H, Dotfler D, Pokrajac B, Potter R. Results of post-operative radiotherapy in the treatment of sarcoma of the corpus uterine. *Cancer* 1998; 83:1972-1979
- ³⁹¹ Doll A, Abal M, Rigau M, et al. Novel molecular profiles of endometrial cancer-new Light through old Windows. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2008; 108:221-229
- ³⁹² Garber JE, Offit K. Hereditary cancer predisposition syndromes. *J Clin Oncol* 2005; 23:2762-2792
- ³⁹³ Lynch H, Cruz A. Cancer family "G" revisited: 1895-1970. *Cancer* 1971; 27:1505-1511
- ³⁹⁴ Lynch HT, Lynch PM, Pester J, Fusaro RM. The cancer family syndrome. Rare cutaneous phenotypic linkage of Torre's syndrome. *Arch Intern Med.* 1981; 141(5):607-611.
- ³⁹⁵ Lynch HT, Watson P, Krieglner M, Lynch JF, Lanspa SJ, Marcus J. Differential diagnosis of hereditary nonpolyposis colorectal cancer (Lynch syndrome I and Lynch syndrome II). *Dis Colon Rectum.* 1988; 31(5):372-377
- ³⁹⁶ Hendriks YM, Wagner A, Morreau H, Menko F, Stormorken A, Quehenberger F, et al. Cancer risk in hereditary nonpolyposis colorectal cancer due to MSH6 mutations: impact on counseling and surveillance. *Gastroenterology* 2004; 127:17-25
- ³⁹⁷ Bronner CE, Baker SM, Morrison PT, Warren G, Smith LG, Lescoe MK, et al. Mutation in the DNA mismatch repair gene homologue hMLH1 is associated with hereditary nonpolyposis colon cancer. *Nature* 1994; 368:238-261
- ³⁹⁸ Fishel R, Lescoe MK, Rao MR, Copeland NG, Jenkins NA, Garber J, et al. The human mutator gene homolog MSH2 and its association with hereditary nonpolyposis colon cancer. *Cell* 1993; 75:1027-1038
- ³⁹⁹ Miyaki M, Konishi M, Tanaka K, Kikuchi-Yanoshita R, Muraoka M, Yasuno M, et al. Germline mutation of MSH6 as cause of hereditary nonpolyposis colorectal cancer. *Nat Genet* 1997; 17:271-272
- ⁴⁰⁰ Nicolaidis NC, Papadopoulos N, Liu B, Wei YF, Carter KC, Ruben SM, et al. Mutations of two PMS homologues in hereditary nonpolyposis colon cancer. *Nature* 1994; 371:75-80
- ⁴⁰¹ Vasen HF. Clinical diagnosis and management of hereditary colorectal cancer síndromes. *J Clin Oncol* 2000; 18:81-92

-
- ⁴⁰² Ferlay J, Autier P, Boniol M, Heanue M, Colombet M, Boyle P. Estimates of the cancer incidence and mortality in Europe in 2006. *Annals of Oncology* 2007; 18: 581–592
- ⁴⁰³ Pollán M, García-Mendizabal MJ, Pérez-Gómez B, Aragonés N, Lope V, Pastor R, Ramis R, Fernández P, García-Pérez J, Vidal E, Boldo E, Pérdomo S, López-Abente G. Situación epidemiológica del Cáncer de Mama en España. *Psicooncología* 2007; 4:231-248
- ⁴⁰⁴ Programa galego de detección precoz do cancro de mama (PGDPCM). Resultados 1992-2007. Xunta de Galicia
- ⁴⁰⁵ Benson JR, Jatoi I, Keisch M, Esteva FJ, Makris A, Jordan VC. Early Breast Cancer. *Lancet* 2009; 373: 1463–79
- ⁴⁰⁶ Kelsey JL, Gammon MD. Epidemiology of breast cancer. *Epidemiol Rev* 1990; 12:228-240
- ⁴⁰⁷ Anderson DE, Badzioch MD. Risk of familial breast cancer. *Cancer* 1985; 56:383-387
- ⁴⁰⁸ Slattery ML, Kerber RA. A comprehensive evaluation of family history and breast cancer risk. The Utah Population Database. *JAMA* 1993; 270:1563-1568
- ⁴⁰⁹ Claus EB, Risch NJ, Thompson WD. Age at onset as an indicator of familial risk of breast cancer. *Am J Epidemiol* 1990; 131:961-972
- ⁴¹⁰ Claus EB, Risch N, Thompson WD. Genetic analysis of breast cancer in the cancer and steroid hormone study. *Am J Hum Genet* 1991; 48:232-242
- ⁴¹¹ Fackenthal JD, Olopade OI. Breast cancer risk associated with BRCA1 and BRCA2 in diverse populations. *Nat Rev Cancer* 2007; 7:937-948
- ⁴¹² Brian DD, Melton LJ, Goellner JR, Williams RL, O'Fallon WM. Breast cancer incidence, prevalence, mortality, and survivorship in Rochester, Minnesota, 1935-1974. *Mayo Clin Proc* 1980; 55:355-359
- ⁴¹³ Neilsen M, Christensen L, Andersen J. Contralateral cancerous breast lesions in women with clinical invasive breast carcinoma. *Cancer* 1986; 57:897-903
- ⁴¹⁴ Mesko TW, Dunlap JN, Sutherland CM. Risk factors for breast cancer. *Compr Ther* 1990; 16:3-9
- ⁴¹⁵ Radford DM, Zehnbauer BA. Inherited breast cancer. *Surg Clin North Am* 1996; 76:205-220
- ⁴¹⁶ Mann GB, Borgen PI. Breast cancer genes and the surgeon. *J Surg Oncol* 1998; 67:267-274
- ⁴¹⁷ Pike MC, Krailo MD, Henderson BD, Casagrande JT, Hoel DG. Hormonal risk factors, "breast tissue age" and the age incidence of breast cancer. *Nature* 1983; 303:767-770
- ⁴¹⁸ Trapido EJ. Age at first birth, parity, and breast cancer risks. *Cancer* 1983; 51:946-948
- ⁴¹⁹ Hsieh CC, Trichopoulos D, Katsouyanni K, Yuasa S. Age at menarche, age at menopause, height and obesity as risk factors for breast cancer: associations and interactions in an international case-control study. *Int J Cancer* 1990; 46:796-800
- ⁴²⁰ Cameselle-Teijeiro JF. Epidemiología y factores de riesgo del cáncer de mama en el sur de Galicia (tesis doctoral). Santiago de Compostela: Universidad de Santiago; 1988
- ⁴²¹ Mc Pherson K, Steel CM, Dixon JM. ABC of Breast Diseases: Breast cancer—epidemiology, risk factors, and genetics. *BMJ* 2000; 321: 624-628
- ⁴²² Ramos-Boyero M. Cáncer de mama: epidemiología, factores de riesgo y presentación clínica. En: Sierra A, Piñero A, Illana J, eds. *Cirugía de la Mama. Guía Clínica de la Asociación Española de Cirujanos*. Madrid: Arán; 2006

-
- ⁴²³ Schnitt SJ, Guidi AJ. Pathology of invasive breast cancer. In: Harris JR, et al, eds. Diseases of the breast. 3rd ed. Philadelphia: Lippincott W&W; 2004
- ⁴²⁴ Simpson JF y Wilkinson EJ. Tumores mamarios malignos: carcinomas infiltrantes. En Bland KI, Copelan EM III, Editores. La Mama. 2ª ed. Buenos Aires: Editorial Panamericana; 2000
- ⁴²⁵ Chen CL, Weiss NS, Newcomb P, et al. Hormone replacement therapy in relation to breast cancer. JAMA 2002; 287: 734-741
- ⁴²⁶ Geyer FC, Marchió C, Reis-Filho JS. The role of molecular analysis in breast cancer. Pathology 2009; 41:77-88
- ⁴²⁷ Tresserra F, Martínez MA. Factores pronósticos en el cáncer de mama: parte I. Factores morfológicos. Rev Senología Patol Mam 2008; 21:170-174
- ⁴²⁸ Bloom HJG, Richardson WW. Histological grading and prognosis in breast cancer. Br J Cancer 1957; 11: 359-377
- ⁴²⁹ Elston CW, Ellis IO. Pathological prognostic factors in breast cancer: I. The value of histological grade in breast cancer: experience from a large study with long-term follow-up. Histopathology 1991; 19:403-410
- ⁴³⁰ Jensen OM, Parkin DM, MacLennan R, Muir CS, Skeet RG. Registros de Cáncer. Principios y Métodos. nº 95. Lyon: Agencia Internacional de Investigación sobre el Cáncer; 1995
- ⁴³¹ Lee BJ, Stubenbord JG, Clinical index of malignancy for carcinoma of the breast. Surg Gynecol Obstet 1928; 47:812
- ⁴³² Patterson R. The treatment of malignant disease by radium and X-rays. London: Edward Arnold; 1948
- ⁴³³ Yeatman TJ, Bland KI. Estadificación del cáncer de mama. En: Bland KI, Copeland EM. La Mama. Manejo multidisciplinario de las enfermedades benignas y malignas. 2ª edición. Editorial Médica Panamericana 2000. p 407- 424
- ⁴³⁴ Portmann UV. Clinical and pathologic criteria as a basis for classifying cases of primary cancer of the breast. Cleveland Clin Quart. 1943; 10:43
- ⁴³⁵ Haagensen CD. Clasificación clínica de la etapa de avance del carcinoma mamario. En: Enfermedades de la mama. 3ª edición. Editorial Médica Panamericana 1987. p.892-905
- ⁴³⁶ Haagensen CD, Stout AP. Carcinoma of the breast: Criteria for operability. Ann Surg 1943; 118:859-870
- ⁴³⁷ Smithers DW, Rigby-Jones P, Galton DAG, Payne PM. Cancer of the breast. Br J Radiol (Suppl.) 1952; 4:45
- ⁴³⁸ Denoix PF. Bull Inst Nat Hyg (Paris) 1944; 1:1-69
- ⁴³⁹ UICC Committee on Clinical Stage Classification and Applied Statistics. Clinical stage classification and presentation of results, malignant tumours of the breast and larynx. Paris: International Union Against Cancer; 1958
- ⁴⁴⁰ Hermanek P, Sobin LH, editors. UICC TNM Classification of Malignant Tumors. 4th ed. (revised 1992). New York: Springer-Verlag; 1987
- ⁴⁴¹ AJCC. Manual for Staging of Cancer. 4th ed. Beahrs OH, Henson DE, Hutter RVP, Kennedy BJ. Philadelphia: Lippincott; 1992
- ⁴⁴² Sobin LH. TNM. Principles, history, and relation to other prognostic factors. Cancer (Suppl); 2001, 91:1589-1592
- ⁴⁴³ Fraile M, Solá M, Vidal S, et al. Revisión sistemática de la literatura científica sobre la técnica de la biopsia del ganglio centinela en el cáncer de mama. Rev Senología y Patol Mam 2003; 16:16-30

-
- ⁴⁴⁴ International Union Against Cancer. TNM Classification of Malignant Tumours. 6ª edición. In: Sobin LH, Wittekind Ch, editors. Wiley Editors; 2002
- ⁴⁴⁵ Singletary SE, Allred C, Ashley P, et al. Revision of the American Joint Committee on Cancer staging system for breast cancer. *J Clin Oncol* 2002; 20:3628-3636
- ⁴⁴⁶ Singletary SE, Allred C, Ashley P, et al. Staging system for breast cancer: revisions for the 6th edition of the AJCC cancer staging manual. *Surg lin N Am* 2003; 83:803-819
- ⁴⁴⁷ UICC. TNM Classification of Malignant Tumours. 7th ed. Sobin LH, Gospodarowicz MK, and Wittekind Ch. Wiley-Blackwell; 2010
- ⁴⁴⁸ Moinfar F. The normal Breast. In: Moinfar F, ed. *Essentials of Diagnostic Breast Pathology. A practical approach*. Berlín: Springer-Verlag; 2007
- ⁴⁴⁹ Liu S, Dontu G, Wicha MS. Mammary stem cells, self-renewal pathways, and carcinogenesis. *Breast Cancer Res* 2005; 7:86-95
- ⁴⁵⁰ La Marca HL, Rosen JM. Minireview: Hormones and Mammary Cell Fate-What Will I Become When I Grow Up?. *Endocrinology* 2008; 149:4317-4321
- ⁴⁵¹ Villadsen R, Fridriksdottir AF, Rønnov-Jessen L, Gudjonsson T, Rank F, LaBarge MA, Bissell MJ, Petersen OW. Evidence for a stem cell hierarchy in the adult human breast. *J Cell Biol* 2007; 177: 87-101
- ⁴⁵² Schena M, Shalon D, Davis RW, Brown PO. Quantitative monitoring of gene expression patterns with a complementary DNA microarray. *Science* 1995; 270:467-70
- ⁴⁵³ Henríquez-Hernández LA, Fernández-Pérez L, Díaz-Chico N. Del laboratorio a la clínica: desarrollo de perfiles genéticos en cáncer de mama. *Rev Senología Patol Mam* 2009; 22:18-27
- ⁴⁵⁴ Perou CM, Sorlie T, Eisen MB, van de Rijn M, Jeffrey S, Rees C, et al. Molecular portraits of human breast tumours. *Nature* 2000; 406:747-752
- ⁴⁵⁵ Sotiriou C, Neo SY, McShane LM, Korn EL, Long PM, Jazaeri A, et al. Breast cancer classification and prognosis based on gene expression profiles from a population-based study. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003; 100:10393-10398
- ⁴⁵⁶ Sorlie T, Tibshirani R, Parker J, et al. Repeated observation of breast tumor subtypes in independent gene expression datasets. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003; 100:8418-8423
- ⁴⁵⁷ van Veer LJ, Dai H, van de Vijver MJ et al. Gene expression profiling predicts clinical outcome of breast cancer. *Nature* 2002; 415:530-536
- ⁴⁵⁸ Yu K, Lee CH, Tan PH, et al. Conservation of breast cancer molecular subtypes and transcriptional patterns of tumor progression across distinct ethnics populations. *Clin Cancer Res* 2004; 10:5508-5517
- ⁴⁵⁹ Weigelt B, Glas AM, Wessels LF, et al. Gene expression profiles of primary breast tumors maintained in distant metastases. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003; 100:15901-15905
- ⁴⁶⁰ Callagy G, Cattaneo E, Daigo Y, Happerfield L, Bobrow L, Pharoah PD, Caldas C. Molecular classification of breast carcinomas using tissue microarrays. *Diagn Mol Pathol* 2003; 12:27-34
- ⁴⁶¹ Sorlie T, Perou CM, Tibshirani R, Aas T, Geisler S, Johnsen H, et al. Gene expression patterns of breast carcinomas distinguish tumor subclasses with clinical implications. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001; 98:10869-10874
- ⁴⁶² Charafe-Jauffret E, Ginestier C, Monville F et al. Gene expression profiling of breast cell lines identifies potential new basal markers. *Oncogene* 2006; 25:2273-2284

-
- ⁴⁶³ Marchio C, Natrajan R, Shiu K et al. The genomic profile of HER2-amplified breast cancers: the influence of ER status. *J Pathol* 2008; 216:399-407
- ⁴⁶⁴ Brenton JD, Carey LA; Ahmed AA, Caldas C. Molecular Classification and Molecular Forecasting: Ready for Clinical Application? *J Clin Oncol* 2005; 23:7350-7360
- ⁴⁶⁵ de Castro Parga G. Carcinoma de mama de tipo basal. Perfil genético, clínico, histológico e inmunohistoquímico (tesis doctoral). Santiago de Compostela: Universidad de Santiago; 2010
- ⁴⁶⁶ André F, Domont J, Delagoge S. What can breast cancer molecular subclassification add to conventional diagnostic tools? *Ann Oncol* 2007; 18 (Supl. 9): 33-36
- ⁴⁶⁷ Hergueta-Redondo M, Palacios J, Cano A, Moreno-Bueno G. "New" molecular taxonomy in breast cancer. *Clin Transl Oncol* 2008; 10:777-785
- ⁴⁶⁸ Puzstai L, Mazouni C, Anderson K et al. Molecular classification of breast cancer: limitations and potential. *Oncologist* 2006; 11:868-877 Geyer FC, Marchió C, Reis-Filho JS. The role of molecular analysis in breast cancer. *Pathology* 2009; 41:77-88
- ⁴⁶⁹ Lynch HT, Marcus JN, Watson P, Lynch J. Cáncer de mama familiar, síndromes familiares de cáncer y predisposición al cáncer de mama. En: Bland KI, Copeland EM, eds. *La mama. Manejo multidisciplinario de las enfermedades benignas y malignas*. Buenos Aires: Panamericana; 1993. p. 342-377
- ⁴⁷⁰ Lynch HT, Lynch JF. Breast cancer genetics in an oncology clinic: 328 consecutive patients. *Cancer Genet Cytogenet* 1986; 22:369-371
- ⁴⁷¹ Lynch HT, Lemon ST, Marcus JN, Lerman C, Lynch J, Narod S. Genética del cáncer de mama: heterogeneidad, genética molecular, diagnóstico de síndromes y asesoramiento genético. En: Bland KI, Copeland EM, eds. *La mama: manejo multidisciplinario de las enfermedades benignas y malignas*. Panamericana; 2000. p. 377-401
- ⁴⁷² Hemminki K, Vaittinen P. Familial breast cancer in the family-cancer database. *Int J Cancer* 1998; 77:386-391
- ⁴⁷³ Easton D, Ford D, Peto J. Inherited susceptibility to breast cancer. *Cancer Surv* 1993; 18: 95-113
- ⁴⁷⁴ Schmitt FC, Reis Filho JS, Milanezi F, Soares R, Duarte F, Seixas C, Cameselle-Teijeiro JF. Patología del cáncer de mama hereditario. *Rev Senología y Patol Mam* 2001; 14:29-35
- ⁴⁷⁵ Lynch HT, Albano WA, Heieck JJ et al. Genetics, biomarkers, and control of breast cancer: a review. *Cancer Genet Cytogenet* 1984; 13:43-92
- ⁴⁷⁶ Perea FP. Indicaciones internas del riesgo de cáncer. *Investigación y Ciencia*, nº 238, julio 1996; p. 22-29
- ⁴⁷⁷ Eng C, Stratton M, Ponder B et al. Familial cancer syndromes. *Lancet* 1994; 343:709-713
- ⁴⁷⁸ Greene MH. Genetics of breast cancer. *Mayo Clin Proc* 1997; 72:54-65
- ⁴⁷⁹ Sobol H, Bignon YJ, Eisinger F, Birnbaum D, Fervers B. Génétique et cancer du sein. *Ann Chir* 1994; 48: 303-308
- ⁴⁸⁰ Hall JM, Lee MK, Newman B et al. Linkage of early-onset familial breast cancer to chromosome 17q21. *Science* 1990; 250: 1684-1689
- ⁴⁸¹ Margaritte P, Bonaiti-Pellie C, King MC, Clerget-Darpoux F. Linkage of familial breast cancer to chromosome 17q21 may not be restrict to early-onset disease. *Am J Hum Genet* 1992; 50:1231-1234
- ⁴⁸² Hall JM, Friedman L, Guenther C et al. Closing in on a breast cancer gene on chromosome 17q. *Am J Hum Genet* 1992

-
- ⁴⁸³ Lindblom A, Skoog L, Rotstein S, Werelius B, Larsson C, Nordenskjöld M. Loss of heterozygosity in familial breast carcinomas. *Cancer Res* 1993; 53:4356-4361
- ⁴⁸⁴ Narod SA, Feunteun J, Lynch HT et al. Familial breast-ovarian cancer locus on chromosome 17q12-q23. *Lancet* 1991; 338: 82-83
- ⁴⁸⁵ Easton DF, Bishop DT, Ford D, Crockford GP. Genetic linkage analysis in familial breast and ovarian cancer: results from 214 families. The Breast Cancer Linkage Consortium. *Am J Hum Genet* 1993; 52:678-701
- ⁴⁸⁶ Couch FJ, DeShano ML, Blackwood MA et al. BRCA1 mutations in women attending clinics that evaluate the risk of breast cancer. *N Engl J Med* 1997; 336:1409-1415
- ⁴⁸⁷ Ford D, Easton DF, Bishop DT, Narod SA, Goldgar DE. Risks of cancer in BRCA1-mutation carriers. Breast Cancer Linkage Consortium. *Lancet* 1994; 343:692-695
- ⁴⁸⁸ Stratton MR, Ford D, Neuhasen S et al. Familial male breast cancer is not linked to the BRCA1 locus on chromosome 17q. *Nat Genet* 1994; 7:103-107
- ⁴⁸⁹ Wooster R, Neuhausen SL, Magnion J et al. Localization of a breast cancer susceptibility gene, BRCA2, to chromosome 13q12-13. *Science* 1994; 265:2088-2090
- ⁴⁹⁰ Thorlacius S, Tryggvadottir L, Olafsdottir GH et al. Linkage to BRCA2 region in hereditary male breast cancer. *Lancet* 1995; 346:544-545
- ⁴⁹¹ Struewing JP, Hartge P, Wacholder S et al. The risk of cancer associated with specific mutations of BRCA1 and BRCA2 among ashkenazi jews. *N Engl J Med* 1997; 336:1401-1408
- ⁴⁹² Couch FJ, Farid LM, DeShano ML et al. BRCA2 germline mutations in male breast cancer cases and breast cancer families. *Nat Genet* 1996; 13:123-125
- ⁴⁹³ Smith SA, Easton DF, Evans DG, Ponder BA. Allele losses in the region 17q12-21 in familial breast and ovarian cancer involve the wild-type chromosome. *Nat Genet* 1992; 2:128-131
- ⁴⁹⁴ Salgado A, Barquinero J. *Medicina molecular y biotecnología*. Barcelona: Bayer; 1995 # Bowcock AM. Breast cancer genes. *The Breast Journal* 1997; 3 (suppl): 1-6
- ⁴⁹⁵ Krainer M, Silva-Arrieta S, FitzGerald MG et al. Differential contributions of BRCA1 and BRCA2 to early-onset breast cancer. *N Engl J Med* 1997; 336:1416-1421
- ⁴⁹⁶ Goldhirsch A, Glick JH, Gelber RD, Coates AS, Senn HJ. Meeting Highlights: Internacional consensus panel on the treatment of primary breast cancer. *J Clin Oncol* 2001; 19:3817-3827
- ⁴⁹⁷ Klein TE, Chang JT, Cho MK, Easton R, Fergerson R, Hewett M, et al. Integrating genotype and phenotype information: and overview of de PharmaGKB Project. *The Pharmacogenomics Journal* 2001; 1:167-170
- ⁴⁹⁸ Burstein HJ, Prestrud AA, Seidenfeld J, Anderson H, Buchholz TA, Davidson NE, et al. American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline: update on adjuvant endocrine therapy for women with hormone receptor-positive breast cancer. *J Clin Oncol* 2010; 28:3784-3796
- ⁴⁹⁹ Giordano SH, Perkins GH, Broglio. Adjuvant systemic therapy for male breast carcinoma. *Cancer* 2005; 104:2359-2364
- ⁵⁰⁰ Schroth W, Gotees MP, Arman U, et al. Association between CYP2D6 polymorphisms and outcomes among women with early stage breast cancer treated with tamoxifen. *JAMA* 2009; 302:1429-1436
- ⁵⁰¹ Waters EA, Cronin KA, Graubard BI, Han PK, Freedman AN. Prevalence of tamoxifen use for breast cancer chemoprevention among U.S. women. *Cancer Epidemiol Biom Prev* 2010; 19:443-446

-
- ⁵⁰² Fisher B, Constantino JP, Redmond CK, et al. Randomized clinical trial evaluating tamoxifen in the treatment of patients with node-negative breast cancer who have estrogen-receptor-positive tumors. *N Engl J Med* 1989; 320:479-484
- ⁵⁰³ Breast Cancer Trials Committee, Scottish Trials Office. Adjuvant tamoxifen in the management of operable breast cancer: the Scottish trial. *Lancet* 1987; 2: 171-175
- ⁵⁰⁴ Fornander T, Rutqvist LE, Cedermark B et al. Adjuvant Tamoxifen in early breast cancer: occurrence of new primary. *Lancet* 1989; 1:117-120
- ⁵⁰⁵ Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Systemic treatment of early breast cancer by hormonal, cytotoxic, or immune therapy. *Lancet* 1992; 339: 1-15, 71-85
- ⁵⁰⁶ Sinn HP, Oelmann A, Anton HW, et al. Metastatic potential of small and minimally invasive breast carcinoma. *Virchows Arch* 1994; 425:237-241
- ⁵⁰⁷ Paone JF, Baker R. Pathogenesis and treatment of Paget's disease of the breast. *Cancer* 1981; 48:825-829.
- ⁵⁰⁸ Alderson MR, Hamlin I, Staunton MD The relative significance of prognostic factors in breast carcinoma. *Br J Cancer* 1971; 25:646-655 Hutter RVP. The influence of pathologic factors on breast cancer management. *Cancer* 1980; 46:961-976
- ⁵⁰⁹ Berg JW. The significance of axillary node levels in the study of breast carcinoma. *Cancer* 1955;8:776-778
- ⁵¹⁰ Galimberti V, Sacchini V, Farante G, Bosch J, Luini A, Marchini S, Greco M, Veronesi U. Adenopatías axilares metastásicas en el cáncer de mama. *Rev Senología y Patol Mam* 1990; 3:221-227
- ⁵¹¹ Rosen PP, Oberman HA. Miscellaneous neoplasms. En: Rosen PP, Oberman HA, eds. Atlas of tumor pathology. Tumors of the mammary gland. Washington DC: Armed Forces Institute of Pathology; 1993
- ⁵¹² Elston CW, Ellis IO. The breast. In: Symmers W. Systemic pathology. London: Churchill Livingstone; 1998
- ⁵¹³ Werner M, Faser C, Silverberg M. Clinical utility and validation of emerging biochemical markers for mammary adenocarcinoma. *Clin Chem* 1993; 39:2386-2396
- ⁵¹⁴ Checa T, Ardiaca MC, Isern J, Modolell A. De la anatomía patológica convencional a los nuevos perfiles genéticos del cáncer de mama. *Rev Senología Patol Mam* 2008; 21:162-169
- ⁵¹⁵ Marco V. Factores pronósticos en el cáncer de mama: parte II. Factores inmunohistoquímicos. *Rev Senología Patol Mam* 2008; 21:198-203
- ⁵¹⁶ Payne SJL, Bowen RL, Jones JL, Wells CA. Predictive markers in breast cancer – the present. *Histopathology* 2008; 52:82–90
- ⁵¹⁷ Allred DC, Carlson RW, Berry DA, Burstein HJ, Edge SB, Goldstein LJ, et al. NCCN Task Force Report: Estrogen Receptor and Progesterone Receptor Testing in Breast Cancer by Immunohistochemistry. *J Natl Compr Canc Netw* 2009 Sep; 7 Suppl 6:S1-S21
- ⁵¹⁸ Dunnwald LK, Rossing MA, Li CI. Hormone receptor status, tumor characteristics, and prognosis: a prospective cohort of breast cancer patients. *Breast Cancer Research* 2007; 9:6
- ⁵¹⁹ Nadji M, Gomez-Fernandez C, Ganjei-Azar P, Morales AR. Immunohistochemistry of estrogen and progesterone receptors reconsidered: experience with 5,993 breast cancers. *Am J Clin Pathol* 2005; 123:21-27
- ⁵²⁰ Harbeck N, Jakesz R. Sant Gallen 2007: Breast Cancer treatment consensus report. *Breast Care* 2007; 2:130-134

-
- ⁵²¹ Nakajima H, Fujiwara I, Mizuta N, Sakaguchi K, Hachimine Y, Konishi E, Yanagisawa A, Magae J. Prognosis of Japanese Breast Cancer Based on Hormone Receptor and HER2 Expression Determined by Immunohistochemical Staining. *World J Surg* 2008; 32:2477–2482
- ⁵²² Mitra I, Redkar AA, Badwe RA. Prognosis of breast cancer: Evidence for interaction between c-erb-b2 overexpression and number of involved axillary lymph nodes. *J Surg Oncol* 1995; 60:106-111
- ⁵²³ Slamon DJ, Clark GM, Wong SG, et al. Human breast cancer: Correlation of relapse and survival with the amplification of the HER-2 neu oncogene. *Science* 1987; 235:177-182
- ⁵²⁴ Slamon DJ, Leyland-Jones B, Shak S. Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER2. *N Engl J Med* 2001; 344:783-792
- ⁵²⁵ Pérez E; Romond E, Suman V, Jeong J, Davidson N, Geyer C, et al. Updated results of the combined analysis of NCCTG N9831 and NSABP B-31 adjuvant chemotherapy with/without trastuzumab in patients with HER2-positive breast cancer. *J Clin Oncol* 2007; 25: abstract 512
- ⁵²⁶ Haigh PI and Giuliano AE. Breast disease. In: Berek JS and Hacker NF ed. *Practical Gynecologic Oncology*. 3th edition. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; 2000.
- ⁵²⁷ Marchant DJ, Falkenberry SS. Cáncer de mama. En: Copeland LJ ed. *Ginecología*. 2ª ed. Madrid: Editorial Médica Panamericana; 2002. p.1230
- ⁵²⁸ Osteen RT, Steele GD, Menck HR, Winchester DP. Regional differences in surgical management of breast cancer. *CA Cancer J Clin* 1992; 42:39-43.
- ⁵²⁹ Remoto T, Vana J, Bedwani RN, Baker HW, McGregor FH, Murphy GP. Management and survival of female breast cancer: results of a national survey by the American Collage of Surgeons. *Cancer* 1980; 45:2917-2924
- ⁵³⁰ Haigh PI, Giuliano AE. Breast Disease. In: Berek JS, Hacker NF ed. *Practical Gynecologic Oncology*. 3th ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; 2000. p.673
- ⁵³¹ Cortizo-Torres ME, Cameselle-Teijeiro JF, López-Touza A, Duarte F, Schmitt FC. Cáncer de mama. De la consulta al genoma. Premio Fundación Barrié de la Maza 2001. Real Academia de Medicina y Cirugía de Galicia.
- ⁵³² Cortizo-Torres ME, Cameselle-Teijeiro JF, Duarte F, Schmitt FC, López-Touza A. Criteria for definition of Hereditary Breast Cancer in clinic perspective. *Breast J* 2002; 8:402-403.
- ⁵³³ López-Touza A, Cameselle-Teijeiro JF, Senra-Varela A. Familial Breast Cancer Proposal of new criteria. *Breast J* 2001; 7: 70-71.
- ⁵³⁴ Rosen PP. *Rosen's Breast Pathology*, 3rd ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2009.
- ⁵³⁵ Rosai J. *Rosai and Ackerman's Surgical Pathology*, 9th ed. Mosby, London 2004.
- ⁵³⁶ Rippey JJ. More about counting mitoses. *Human Pathology* 1996; 27:1109-1110.
- ⁵³⁷ Sannino P, Shousa S. Demonstration of oestrogen receptors in paraffin wax sections of breast carcinoma using the monoclonal antibody 1D5 and microwave oven processing. *J Clin Pathol* 1994; 47:90-92.
- ⁵³⁸ Schmitt FC, Ponsa CV. Factores predictivos en la terapia del carcinoma de mama. *Rev Senología Patol Mam* 2000; 13:31-38.
- ⁵³⁹ Schmitt FC. Prognóstico do cancro da mama: avaliacao do impacto de novos métodos face aos factores prognósticos tradicionais. *Arq Med (Portugal)* 1994; 8: 319-324.

-
- ⁵⁴⁰ Schmitt FC, Soares R, Cirnes L, Seruca R. P53 in breast carcinomas: association between presence of mutation and immunohistochemical expression using a semiquantitative approach. *Pathol Res Pract* 1998; 194: 815-819.
- ⁵⁴¹ Schmitt FC, Ferreira MP. MIB-1 is a suitable marker of proliferative activity in formalin-fixed, paraffin-embedded sections of breast cancer. *Int J Surg Pathol* 1995; 2: 287-294.
- ⁵⁴² Internacional Agency for Research on Cancer. Multiples primaries: International Association of Cancer Registries, Internal Report N° 94/03. Lyon, 1994.
- ⁵⁴³ Senra A, Senra M. La Tesis Doctoral en Medicina. Díaz de Santos, Madrid 2008.
- ⁵⁴⁴ Foote FW, Stewart FW. Comparative studies of cancerous versus noncancerous breasts. *Ann Surg* 1945; 121:197-222
- ⁵⁴⁵ Adami HO, Bergstrom R, Hansen J. Age a first primary as a determinant of the incidence of bilateral breast cancer: cumulative and relative risks in a population-based case-control study. *Cancer* 1985; 55: 643-647
- ⁵⁴⁶ Romrell LJ, Bland KI. Anatomía de la mama, la axila, la pared torácica y sitios metastáticos relacionados. En: Bland KI, Copeland EM editores. *La Mama*. 2ª edición. Madrid: Editorial Médica Panamericana; 2000. p.21
- ⁵⁴⁷ Rosai J. *Ackerman's Surgical Pathology*. 8th ed. St Louis: Mosby; 1996. p.1623-1626
- ⁵⁴⁸ Verhoog LC, Brekelmans CT, Seynaeve C, Dahmen G, van Geel AN, Bartels CC, et al. Survival in hereditary breast cancer associated with germline mutations of BRCA2. *J Clin Oncol* 1999; 17:3396-3402
- ⁵⁴⁹ Freedman LS, Edwards DN, MacConnell EM, Downhan DY. Histological grade and other prognostic factors in relation to survival of patients with breast cancer. *Br J Cancer* 1979; 40:44-55
- ⁵⁵⁰ García Vilanova A, Fuster Diana E, Checa Ayet F, García-Vilanovas Comas A, Esteban Reboll A, Llombart Bosch A. Histopronóstico en el carcinoma de mama. *Rev Senología y Patol Mam* 1990; 3:3-12
- ⁵⁵¹ Gasparini G, Dal Fior S, Pozza F, Bevilacqua P. Correlation of growth fraction Ki-67 immunohistochemistry with histologic factors and hormone receptors in operable breast carcinoma. *Breast Cancer Res Treat* 1989; 14:3329-3336
- ⁵⁵² Quintela-Senra D, López JJB, Senra Varela A. La proteína p53 y el cáncer de mama. Revisión crítica. *Rev Senología y Patol Mam* 2001; 14:71-77
- ⁵⁵³ Allegra JC. Role of hormona receptors in determining treatment of breast cancer. In: *The management of breast cancer through endocrine therapies*. Amsterdam: Excerpta Medica; 1984. p.1-13
- ⁵⁵⁴ Stewart HJ. The Scottish trial of adjuvant tamoxifen in node-negative breast cancer. *Scottish Cancer Trials Breast Cancer Group. Monogr Natl Cancer Inst* 1992; 11:117-120
- ⁵⁵⁵ Ribiero G, Swindell R. The Christic Hospital adjuvant tamoxifen trial-status at 10 years. *Br J Cancer* 1998; 50:601-603
- ⁵⁵⁶ Clevenger-Hoeft M, Syrop CH, Stovall DW, Van Boris BJ. Sonohysterography in premenopausal women with and without abnormal bleeding. *Obstet Gynecol* 1999; 94:516-520
- ⁵⁵⁷ Davies JL, Rosenshein NB, Antunes CMF, Stolley PD. A review or the risk factors for endometrial carcinoma. *Obstet Gynecol Surv* 1981; 36:107
- ⁵⁵⁸ MacMahon B. Risk factors for endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 1974; 2:122
- ⁵⁵⁹ Parazzina F, La Vecchia C, Boccione L, Franceschi S. Review: the epidemiology of endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 1991; 41:1

⁵⁶⁰ Merino P, Doren A, Saez N, Valenzuela P, Etchegaray A, Gejman R, et al. Distribución de la patología quirúrgico del cuerpo uterino en mujeres chilenas sometidas a histerectomía en un hospital clínico universitario. Rev Chil Obstet Ginecol 2009; 74:15-29