

ENGROSAMIENTO ENDOMETRIAL HETEROGÉNEO COMO PREDICTOR DIAGNÓSTICO DE PATOLOGÍA ENDOMETRIAL, EN MUJERES POSTMENOPÁUSICAS.

Elizabeth Rivera-Murillo, MD¹, Laura Susana Ávila-Jaimes, MD¹, Lina Soledad Garzón-Pulido, MD¹.

RESUMEN

INTRODUCCIÓN: El cáncer de endometrio ocupa el segundo lugar de frecuencia entre las patologías malignas ginecológicas en Colombia, con una mortalidad elevada que ha disminuido debido a la intervención terapéutica en estadios tempranos de la enfermedad gracias a herramientas diagnósticas empleadas como la ultrasonografía y la toma de biopsia como método confirmatorio del diagnóstico. **OBJETIVO:** Determinar la relación diagnóstica entre engrosamiento endometrial (EE) heterogéneo o irregular como predictor diagnóstico de hallazgos histológicos de patología endometrial maligna en mujeres postmenopáusicas con hemorragia uterina anormal. **MATERIALES Y MÉTODOS:** Estudio analítico de dos cohortes que incluyó 126 pacientes, >45 años, postmenopáusicas, con hemorragia uterina anormal (HUA) o asintomáticas, y ecografía ginecológica transvaginal (ETV) con presencia de EE (> 4mm) y heterogeneidad, además de biopsia endometrial y estudio histopatológico. Se evaluó la presencia de patología endometrial y la correlación con las variables descritas. Se evaluó la significancia mediante el cálculo del valor de p, a través del estadístico de chi² de Pearson bajo el programa SPSS 15.0 para Windows y se realizó la predicción utilizando la curva de ROC estableciendo el punto de corte óptimo de los valores de EE para patología maligna. **RESULTADOS:** Se encontró asociación significativa (p=0,027) entre HUA y patología endometrial maligna con aumento del riesgo (RR=9.08) en comparación con las mujeres asintomáticas. Hubo diferencia significativa para EE (p<0,01), hallazgo de ecogenicidad endometrial heterogénea (p=0,0291), nuliparidad (p=0,029), edad por encima de 69 años con patología maligna. El hallazgo de heterogeneidad endometrial resulta como predictor de patología endometrial maligna con sensibilidad de 92,31%, especificidad de 33,90%. La predicción de las dos variables E.E y heterogeneidad es del 91.4%. El punto de corte de máxima sensibilidad y especificidad de engrosamiento endometrial fue de 20mm.

CONCLUSION: El engrosamiento endometrial \geq 20mm y la ecogenicidad endometrial heterogénea tienen adecuada especificidad diagnóstica para patología endometrial maligna y pueden ser usadas como predictor de dicha patología con un buen resultado estadístico.

Palabras clave: Patología endometrial maligna, engrosamiento endometrial, ecogenicidad endometrial, postmenopausia, hemorragia uterina anormal.

ABSTRACT: The endometrial cancer has the 2nd place in frequency between de malignant gynecologic pathologies in Colombia, with a high mortality that has improved because of the therapeutic intervention in early stages of the disease, thanks to tools like vaginal ultrasonography(V.U) and biopsy as a diagnostic confirmation. **OBJECTIVE:** Determine de diagnostic relation between heterogeneous endometrial thickness(E.E) as a diagnostic predictor of histological findings of endometrial malignant pathology in postmenopausal women with abnormal uterine bleeding. **MATERIALS AND METHODS:** Analytic study of two cohorts that included 126 patients, >45 years, menopausal, with abnormal vaginal bleeding or asymptomatic and V.U and presence of E.E (>4mm) and heterogeneous + endometrial biopsy and histopathological study. We evaluated the presence of endometrial benign pathology, premalignant and malign and the correlation between age, parity, echogenicity and E.E. was evaluated the significance through the calculation of p between the statistical of chi² of pearson under the program SPSS 15.0 for windows and the prediction was realized using the ROC curve establishing the optimal cut point for the value of E.E for malignant pathology. **RESULTS:** It was found significant association (p=0.027) between abnormal vaginal bleeding and malignant endometrial pathology with elevation of the risk (RR=9.08) in comparison with the asymptomatic women. There was significant difference for endometrial thickness (p<0.01), endometrial heterogeneous echogenicity (p=0,0291), nulliparity (p=0,029), age over 69 years with malignant pathology. The found of endometrial heterogeneity results as predictor of endometrial malignant pathology with sensibility of 92,31%, specificity of 33,90%. The prediction of both variables endometrial thickness and heterogeneity its 91.4%. The cut point of the highest sensibility and specificity of endometrial thickness was of \geq 20 mm.

CONCLUSION: The EE \geq 20 mm and heterogeneous endometrial echogenicity both have high diagnostic specificity for endometrial malignant pathology and can be used as predictor with a high statistical result.

Key Words: Malignant endometrial pathology, endometrial thickness, endometrial echogenicity, postmenopausal, abnormal uterine bleeding.

INTRODUCCIÓN

El cáncer de endometrio es uno de los cánceres ginecológicos más frecuentes en el mundo occidental aproximadamente el 80% ocurre en la postmenopausia y su tendencia al incremento de la incidencia está asociada de manera estrecha a la epidemia de obesidad que se presenta a nivel mundial (1). En Colombia la tasa de incidencia es de 6,6 X 100.000 mujeres con una mortalidad de 4,1 X 100.000 mujeres, sin embargo la tasa de mortalidad ha demostrado una reducción moderada de aproximadamente 15% a partir de la década de 1970 hasta la actualidad debido al diagnóstico e intervención terapéutica en estadios tempranos de la enfermedad (4).

Muchos casos se detectan incidentalmente por la mayoría de las Hiperplasias Endometriales clínicamente suele ser asintomática, pero pueden presentarse después de un sangrado uterino anormal (HUA) por un aumento en el grosor endometrial normal, valorado a través de la ultrasonografía transvaginal (UTV); y requiere de una biopsia endometrial que puede conseguirse utilizando: una pipeta, guiado por histeroscopia o por curetaje; lo cual permite una aproximación al diagnóstico histológico y con ello la intervención terapéutica apropiada en pro de prevenir la progresión de entidades pre-neoplásicas o un carcinoma (5).

Se han realizado estudios estadísticamente rigurosos, en poblaciones características, basados en estimaciones de riesgo y la tasa de progresión para los diferentes patrones de proliferación endometrial, pero faltan datos, que correlacionen las características del endometrio visualizadas en la ultrasonografía y la probabilidad de presentar una anomalía histológica asociada, en mujeres cuyo riesgo de progresión es verdaderamente alto, como las posmenopáusicas y en quienes una histerectomía temprana puede marcar la diferencia de morbi-mortalidad (6).

Este trabajo pretende determinar la predicción diagnóstica de las características ultrasonográficas del engrosamiento endometrial, heterogéneo o irregular, con los hallazgos histológicos malignos, en mujeres con alto riesgo de cáncer endometrial, postmenopáusicas con HUA; y ofrece un criterio de selección diagnóstica en aquellas pacientes asintomáticas.

MATERIALES Y MÉTODOS

Estudio analítico de dos cohortes históricas en mujeres postmenopáusicas, mayores de 45 años que consultaron al servicio de Ginecología y Obstetricia por consulta externa o urgencias del HUCSR en el año 2012, y que se les haya realizado una biopsia endometrial institucional ya sea por dilatación y curetaje o por histeroscopia y contaran con reporte histológico del servicio de patología del hospital.

La primera cohorte estuvo compuesta por mujeres mayores de 45 años postmenopáusicas (con un año de amenorrea después de los 45 años no explicada por medicación o enfermedad) con uno o más episodios de HUA (sangrado vaginal anormal en la mujer postmenopáusica independiente de si ha recibido o no terapia de reemplazo hormonal) y la segunda cohorte mujeres dentro del mismo grupo etareo pero asintomáticas.

La recolección de datos se realizó a través del sistema de información de historias clínicas HEON, base de datos del HUCSR, previa autorización del comité de ética institucional, teniendo en cuenta las historias clínicas en el año comprendido del 1/ene/2012 hasta 31/dic/2012 que cumplieran los criterios de inclusión antes mencionados, recolectando la información requerida en una hoja de cálculo de EXCEL, según lo dispuesto en las variables: edad, paridad, engrosamiento endometrial, ecogenicidad endometrial, patología

endometrial benigna, patología endometrial pre-maligna y patología endometrial maligna.

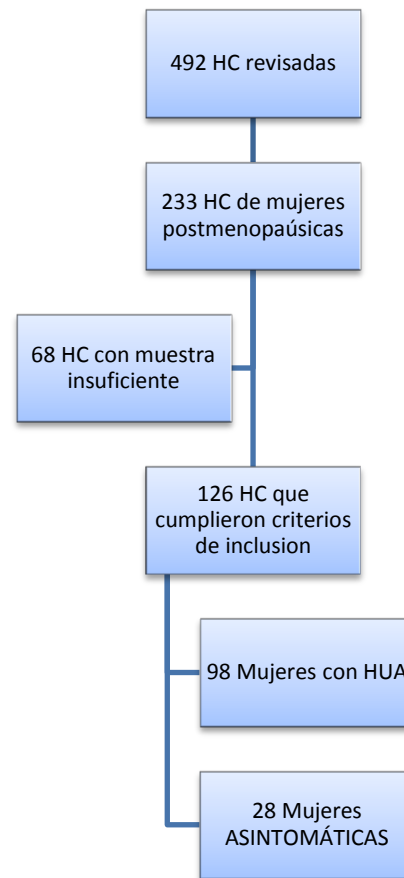
Posteriormente se realizó el estudio analítico y correlacional de las variables, para la obtención de los resultados del estudio y la toma de conclusiones según los hallazgos. Se recolectó la información en una base de datos bajo el programa EXCEL para posteriormente calcular frecuencias absolutas y relativas de las variables del estudio y posteriormente se evaluó su significancia mediante el cálculo del valor de p , aceptándose valores inferiores a 0.05, mediante el estadístico χ^2 de Pearson bajo el programa SPSS 15.0 para Windows.

La predicción se realizó utilizando la curva de características operativas de ROC, donde se estimó el área de predicción, error estándar, intervalo de confianza del 95% y significancia y se estableció el punto de corte óptimo (valor de máxima sensibilidad y especificidad) de los valores de engrosamiento endometrial para patología endometrial maligna, donde se midió la sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y valor predictivo negativo con sus respectivos intervalos de confianza del 95%.

Adicionalmente se realizó un modelo de regresión logística incondicional binario para predecir la patología endometrial maligna tomando como predictores la ecogenicidad endometrial heterogénea, el engrosamiento endometrial y la hemorragia uterina anormal, donde se calculó la sensibilidad y especificidad del modelo y posteriormente con las probabilidades se construyó una curva ROC, donde se midió el área de predicción, error estándar, intervalo de confianza del 95% y valor p o significancia.

Finalmente se conformó un modelo de regresión logística binaria para la patología endometrial, tomando como categoría de comparación la benignidad y comparándola con las categorías de malignidad y pre-malignidad y como factores asociados la ecogenicidad endometrial heterogénea y el engrosamiento

endometrial (≥ 20 mm) y la hemorragia uterina anormal ajustando por la edad y la paridad.



HC: Historias clínicas, HUA: Hemorragia uterina anormal. Muestra insuficiente por legrado.

RESULTADOS

La cohorte inicial la conformaron 233 pacientes postmenopáusicas en el 2012, de estas cumplieron los criterios de selección del estudio un total de 126 mujeres (Figura 1). La mínima edad de esta cohorte general fue de 45 y la máxima de 88 años, con un promedio de 59.56 ± 8.63 años; el principal diagnóstico de ingreso fue por hemorragia vaginal y uterina anormal, no especificada (45.2%) y el principal procedimiento fue Legrado Uterino Ginecológico Diagnóstico (70.6%).

| | | | Cohortes | | |
|---------------|---|---------------|----------|--------------|--------|
| | | | HUA | Asintomática | Total |
| PROCEDIMIENTO | Histeroscopia Sod HM | Recuento | 5 | 5 | 10 |
| | | % de Cohortes | 5,1% | 17,9% | 7,9% |
| | Legrado Uterino Ginecológico Diagnostico HM | Recuento | 71 | 18 | 89 |
| | | % de Cohortes | 72,4% | 64,3% | 70,6% |
| | Legrado Uterino Ginecológico Terapéutico HM | Recuento | 22 | 5 | 27 |
| | | % de Cohortes | 22,4% | 17,9% | 21,4% |
| Total | | Recuento | 98 | 28 | 126 |
| | | % de Cohortes | 100,0% | 100,0% | 100,0% |

Tabla 1. Distribución de los procedimientos entre las cohortes.

La cohorte expuesta con hemorragia uterina anormal la conformaron 98 pacientes y la cohorte no expuesta, las asintomáticas con 28 pacientes. En la cohorte expuesta la mínima edad fue de 45 y la máxima 88 años, con un promedio de 59.45 ± 8.92 años (mediana 58 años) y en la cohorte no expuesta la edad varió entre 49 y 74 años con un promedio de 59.86 ± 7.63 años (mediana 58 años), sin mostrar diferencias significativas ($p=0.685$).

El procedimiento más frecuente en las dos cohortes fue el legrado uterino ginecológico, sin mostrar diferencias significativas ($p=0.179$). (Tabla 1).

La hemorragia uterina anormal se encontró asociada significativamente con la patología endometrial ($p=0.027$), siendo mayor significativamente la patología endometrial maligna, en la cohorte con hemorragia uterina anormal que en la cohorte de mujeres asintomáticas (15.3% vs. 0%, RR=9.08, IC 95%: 0.560, 147.19, $p=0.0178$).

La distribución de los valores de engrosamiento endometrial mostraron diferencias significativas con la patología endometrial ($p<0.001$), siendo mayores en la patología endometrial maligna que en la premaligna ($p<0.01$) y que en pacientes con clasificación benigna ($p<0.01$).

En las pacientes con ecogenicidad endometrial heterogénea fue mayor significativamente la patología endometrial maligna que en las pacientes con clasificación homogénea ($p=0.0291$). No se pudo valorar la ecogenicidad endometrial en 38 pacientes. (Tabla 2)

Como hallazgo incidental se encontró solo 1/98 pacientes de la cohorte con hemorragia con engrosamiento endometrial $<4\text{mm}$ (3.1mm) con diagnóstico histológico de cáncer endometrial, esto da una tasa de falsos negativos del 0,010.

La ecogenicidad heterogénea como predictor de la patología endometrial maligna mostro una sensibilidad del 92.31% (IC 95%: 73.98%, 100%), especificidad del 33.90% (IC 95%: 20.97%, 46.82%), valor predictivo positivo del 23.53% (IC 95%:10.91%, 36.15%) y valor predictivo negativo del 95.24% (IC 95%:83.75%, 100%).

La paridad se encontró asociada significativamente con la patología endometrial ($p=0.029$, Razón de verosimilitud exacta), siendo mayor la patología maligna en las mujeres nulíparas (40.0%) que en las múltiparas (9.5%).

| Ecogenicidad Endometrial | | | | Patología Endometrial Maligna | | Total |
|--------------------------|--------------|---------------|---------------|-------------------------------|--------|--------|
| | | | | Si | No | |
| Homogéneo o regular | Cohortes | HUA | Recuento | 1 | 20 | 21 |
| | | | % de Cohortes | 4,8% | 95,2% | 100,0% |
| | Asintomática | Recuento | 0 | 4 | 4 | |
| | | % de Cohortes | ,0% | 100,0% | 100,0% | |
| | Total | | Recuento | 1 | 24 | 25 |
| | | | % de Cohortes | 4,0% | 96,0% | 100,0% |
| Heterogéneo o irregular | Cohortes | HUA | Recuento | 12 | 39 | 51 |
| | | | % de Cohortes | 23,5% | 76,5% | 100,0% |
| | Asintomática | Recuento | 0 | 12 | 12 | |
| | | % de Cohortes | ,0% | 100,0% | 100,0% | |
| | Total | | Recuento | 12 | 51 | 63 |
| | | | % de Cohortes | 19,0% | 81,0% | 100,0% |

Tabla2. Asociación entre la ecogenicidad endometrial y la patología Endometrial maligna

El promedio de edad fue mayor significativamente en las mujeres con patología endometrial maligna (69.20 ± 4.38 , med=69 años), que en el grupo patología premaligna (58.0 ± 11.80 , med=55 años) y benigna (58.28 ± 8.0 , med=57 años) ($p < 0.001$).

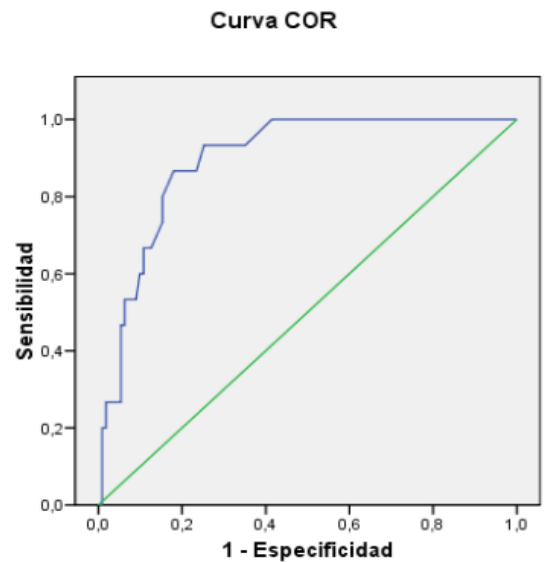
La capacidad predictora del engrosamiento endometrial para patología endometrial maligna mediante la curva ROC, mostró una área de predicción significativa de 89.6% (error estándar=3.3%, IC 95%: 83.2%, 96.0%, $p < 0.001$). (Figura 2)

El punto de corte de máxima sensibilidad y especificidad del engrosamiento endometrial para predecir la patología endometrial maligna fue de 20 mm (≥ 20.0 mm), mostrando una sensibilidad del 86.7% (IC 95%: 66.1%, 100%) y una especificidad del 82.0% (IC 95%: 74.4%, 89.6%). El valor predictivo positivo fue de 39.4% (IC 95%: 21.2%, 57.6%) y valor predictivo negativo de 97.9% (IC 95%: 94.4%, 100%).

El modelo mostro una sensibilidad del 66.7% y una especificidad del 91.9%. La capacidad predictora del engrosamiento endometrial ≥ 20 mm y la ecogenicidad endometrial heterogénea para patología endometrial maligna mediante la curva ROC, mostró una

área de predicción significativa de 91.4%. (Figura 3).

FIGURA 2. Curva ROC, tomando como predictor el engrosamiento endometrial para patología endometrial maligna.



Los segmentos diagonales son producidos por los empates.

DISCUSIÓN

El carcinoma endometrial es el cáncer ginecológico más frecuente en mujeres postmenopáusicas y el 95% de las mujeres que

lo padecen presentan sangrado postmenopáusico (9), lo anterior ratificado con el hallazgo de relación directa de factores asociados a la patología endometrial maligna con significancia estadística como la hemorragia uterina anormal ($p=0.027$) en mujeres postmenopáusicas vs las asintomáticas (15.3% vs 0%), concluyendo que en la evaluación de la presentación de patología endometrial maligna del año 2012 no se encontraron ningún caso de cáncer endometrial en mujeres asintomáticas con engrosamiento endometrial ≥ 4 mm.

Por otro lado al igual que lo propuesto por la Sociedad Americana del Cáncer en el 2010 y la NCCN otros factores asociados a patología endometrial maligna fueron la nuliparidad hasta en un 40%, con una edad de presentación media a los 69 años, significativamente mayor que la patología premaligna a los 55 años y la benigna a los 57 años.

La ecogenicidad endometrial heterogénea comprobó la hipótesis propuesta, que como predictor de patología endometrial maligna mostró una sensibilidad del 92.3% (IC 95%: 73.9%-100%) especificidad 33.9% (IC 95%: 20.9%-46.2%), un valor predictivo positivo 23% y un valor predictivo negativo 95%; lo anterior explica que ante la ausencia de una ecogenicidad endometrial heterogénea se descarta el diagnóstico hasta en un 95% de los casos.

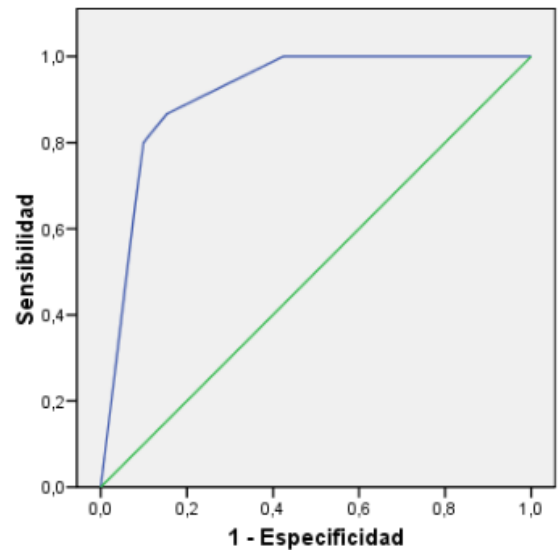
A su vez, la capacidad predictora del engrosamiento endometrial ≥ 20 mm para diagnosticar patología endometrial maligna tuvo una sensibilidad del 86.7% (IC 95%: 66.1%-100%) y una especificidad del 82% (IC 95%: 74.4%-89.6%) con un valor predictivo positivo del 39.4% (IC 95%: 21.2%--57.6%) y un valor predictivo negativo del 97.9% (IC 95%: 94.4%-100%) que es mayor con respecto a la ecogenicidad endometrial.

Según todo lo anterior, en el modelo planteado en cuanto a la capacidad de predicción diagnóstica de patología endometrial maligna

los criterios con mayor significancia estadística son: en primer lugar, el engrosamiento endometrial ≥ 20 mm (RR: 26.7) y luego la ecogenicidad endometrial heterogénea (RR: 8.27) y en conjunto estas dos características ecográficas demuestran una sensibilidad diagnóstica de 66.7% y una especificidad del 91.9% con un área de predicción significativa mediante la curva ROC del 91.4% (error estándar 3%, IC 95%: 85.6%-97.3%, $p<0.001$) asociado significativamente con la mayor edad de las pacientes por encima de 69 años y la nuliparidad.

No se encontró asociación significativa a las no expuestas, ni a la patología endometrial premaligna.

FIGURA 3. Curva ROC del modelo con los predictores de ecogenicidad endometrial y el engrosamiento endometrial para patología endometrial maligna.



Los segmentos diagonales son producidos por los empates.

A través del estudio también se encontró incidentalmente una alta tasa de muestras insuficientes post-biopsia hasta en 55% de mujeres asintomáticas y un 44% de las mujeres con hemorragia dentro de la cohorte general de postmenopáusica con engrosamiento

endometrial >4mm que fueron llevadas a un segundo procedimiento quirúrgico como la histeroscopia y la histerectomía, lo cual sugiere indirectamente un aumento en los costos diagnósticos y mayor riesgo quirúrgico al que se someten estas mujeres de edad mayor y con menor riesgo de patología endometrial maligna sobre todo el grupo de asintomáticas, y hasta un 80% no tuvo diagnóstico histopatológico y se perdieron o persisten en seguimiento sin definir la conducta final frente al restante 13% en que se concluyó finalmente patología benigna, lo cual propone una nueva línea de investigación para determinar la especificidad diagnóstica entre la biopsia dirigida vs la biopsia a ciegas.

CONCLUSIONES

En nuestra población del HUCSR, el estudio demostró que en las mujeres postmenopáusicas con hemorragia uterina anormal, el engrosamiento endometrial $\geq 20\text{mm}$ (RR 26.7) y la ecogenicidad endometrial heterogénea (RR 8.27) tienen una especificidad diagnóstica del 91.9% para patología endometrial maligna con un área de predicción significativa por la curva ROC del 91.4%.

El diagnóstico de patología endometrial maligna se encontró significativamente asociado a pacientes postmenopáusicas con hemorragia uterina anormal, nulíparas, con edades por encima de 69 años.

No se encontró riesgo significativo 0% en pacientes postmenopáusicas asintomáticas sin engrosamiento endometrial $< 20\text{mm}$ en quienes hasta un 55% de los casos la muestra de la biopsia es insuficiente para determinar un diagnóstico por lo tanto no se recomienda como procedimiento de rutina.

BIBLIOGRAFÍA

1. Benedet JL, Bender H, Jones H, III, Ngan HY, Pecorelli S. FIGO staging classifications and clinical practice guidelines in the management of gynecologic cancers. FIGO Committee on Gynecologic Oncology. *Int J Gynaecol Obstet* 2000 Aug; 70(2):209-62.
2. Anuario estadístico 2007 Instituto Nacional de Cancerología. Instituto Nacional de Cancerología; 2008.
3. GLOBOCAN 2000: Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide. IARC CancerBase No. 5 [computer program]. Version 2.0. Lyon: IARC Press; 2004.
4. HANNEMANN, Michael. Et al. Endometrial hyperplasia: a clinician's review. *Obstetrics, gynaecology and reproductive medicine* 20:4. P 116-121.
5. LACEY James V, CHIA, Victoria M. Endometrial hyperplasia and the risk of progression to carcinoma. *Maturitas* 63 (2009) 39-44.
6. DOUBILET, Peter M. MD, PHD. SYMPOSIUM PAPER. Diagnosis of abnormal uterine bleeding with imaging. *Menopause: The Journal of The North American Menopause Society* Vol. 18, No. 4, pp. 421/424* 2011 by The North American Menopause Society
7. OPOLSKIENE, G. SLADKEVICIUS, P and VALENTIN, L. Ultrasound assessment of endometrial morphology and vascularity to predict endometrial malignancy in women with postmenopausal bleeding and sonographic endometrial thickness ≥ 4.5 mm. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2007; 30: 332-340.
8. TIMMERMANS, Anne MD. Et al. Endometrial Thickness Measurement for Detecting Endometrial Cancer in Women With Postmenopausal Bleeding. A Systematic Review and Meta-Analysis. *OBSTETRICS & GYNECOLOGY*. VOL. 116, NO. 1, JULY 2010.
9. HANEGEM, N Van, et al. Diagnostic evaluation of the endometrium in postmenopausal bleeding: An evidence-based approach. Department of Obstetrics and Gynecology, Academic Medical Center, Amsterdam, The Netherlands. 2010 Elsevier Ireland Ltd. *Maturitas*. 2010.11.010
10. GOLDSTEIN, Steven. The role of transvaginal ultrasound or endometrial biopsy in the evaluation of the menopausal endometrium. *JULY 2009 American Journal of Obstetrics & Gynecology*.
11. MARIO M. LEITAO JR, MD*, RICHARD R. BARAKAT, MD. Clinical approach to diagnosis and Management of endometrial hyperplasia and carcinoma. *Surgical Pathology* 4 (2011) 113-130. 2011 Elsevier inc.
12. COMMITTEE OPINION. The Role Transvaginal Ultrasonography in the Evaluación of Postmenopausal Bleeding. August 2009. Reaffirmed 2011.
13. FECOLSOG - Federación Colombiana de Asociaciones de Obstetricia y Ginecología – Texto de Obstetricia y Ginecología. Edición 2. Cap 78, pag 517 – 524. Alta voz Editores. Mayo 2010.
14. GOLDSTEIN, Steven MD. Sonography in Postmenopausal Bleeding. *J Ultrasound Med* 2012; 31:333-336.
15. GOLDSTEIN, Steven MD. Modern Evaluation of the Endometrium. *Obstet Gynecol* 2010;116:168-76.
16. DAVIDSON, Katharine G, DUBINSKY, Theodore J. Ultrasonographic evaluation of the endometrium in postmenopausal vaginal bleeding. *Radiol Clin N Am* 41 (2003) 769- 780.
17. CLARK, Justin T, Outpatient hysteroscopy and ultrasonography in the management of endometrial disease. *Curr Opin Obstet Gynecol* 16:305-311.
18. SYMONDS, Ian. Ultrasound, hysteroscopy and endometrial biopsy in the investigation of endometrial cancer. *Reviews in Gynaecological Practice* 3 (2003) 11-15.
19. SOGC CLINICAL PRACTICE GUIDELINE. Asymptomatic Endometrial Thickening. OCTOBER JOGC OCTOBRE 2010.
20. PATRICK MUSONDA, NIKOLAOS BURBOS, TIMOTHY J. DUNCAN et al. Comparing the performance of two clinical models in estimating the risk of endometrial cancer in symptomatic postmenopausal women. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology* 159 (2011) 433-438