



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE
MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA**

DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACION

HOSPITAL INFANTIL DEL ESTADO DE SONORA

**"RESULTADO HISTOPATOLOGICO DE PACIENTES CON SANGRADO
UTERINO POSTMENOPAUSICO EN RELACION A CANCER DE
ENDOMETRIO VS HIPERPLASIA ENDOMETRIAL"**

TESIS

QUE PARA OBTENER EL DIPLOMA EN LA
ESPECIALIDAD DE GINECOLOGIA Y OBSTETRICIA
PRESENTA:

DR. PAULO SERGIO MIRANDA ARRIAGA

HERMOSILLO, SONORA
ENERO 2012



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN

HOSPITAL INFANTIL DEL ESTADO DE SONORA

**"RESULTADO HISTOPATOLOGICO DE PACIENTES CON SANGRADO
UTERINO POSTMENOPAUSICO EN RELACION A CANCER DE
ENDOMETRIO VS HIPERPLASIA ENDOMETRIAL"**

TESIS

**QUE PARA OBTENER EL DIPLOMA EN LA
ESPECIALIDAD DE GINECOLOGIA Y OBSTETRICIA
PRESENTA:**

DR. PAULO SERGIO MIRANDA ARRIAGA

DR. LUIS ANTONIO GONZALEZ RAMOS
DIRECTOR DE LA DIVISIÓN DE ENSEÑANZA,
INVESTIGACIÓN Y CALIDAD HIES

DR. VICTOR MANUEL CERVANTES VELAZQUEZ
DIRECTOR GENERAL DEL HOSPITAL INFANTIL
DEL ESTADO DE SONORA

DR. FELIPE ARTURO MENDEZ VELARDE
PROFESOR TITULAR CURSO UNIVERSITARIO

DIRECTOR DE TESIS
DR. FRANCISCO JAVIER VEGA RUIZ
ADSCRITO AL SERVICIO DE GINECOLOGIA

HERMOSILLO, SONORA

AGRADECIMIENTOS:

A DIOS

Por la oportunidad de poder realizar mis estudios, apoyándome en mis triunfos y fracasos, en los momentos más difíciles de mi vida; encontrando refugio en el.

A mis Padres

Que atreves de los años siempre me han otorgado el apoyo necesario para superar los obstáculos que me ha dispuesto la vida. Siempre siendo un ejemplo de fortaleza, sinceridad y honestidad.

A mis compañeros Residentes

Por su amistad, apoyo y enseñanza diaria. Además por su tolerancia hacia mi persona.

Especial Agradecimiento al Dr. Francisco Javier Vega Ruiz

Por ser mi asesor, no solo en la tesis, sino que también en mi formación como especialista. Por sus consejos y amistad brindada a pesar de ser mi maestro, y sobre todo por ser un ejemplo de honestidad y

responsabilidad. Por sus regaños que me guiaron. Realmente gracias por todo.

Al Dr. López Cervantes

Le agradezco su amistad y enseñanza. Un ejemplo de sabiduría.

Un agradecimiento especial a todos mis maestros, ya que cada uno me enseñó a formarme como Ginecólogo con su ejemplo y trabajo, me dio la oportunidad de aprender con la práctica y sus conocimientos.

INDICE

INTRODUCCION	6
MARCO TEORICO	9
DEFINICIONES	11
MÉTODOS DIAGNÓSTICOS.....	11
<u>Métodos Basados en Imágenes</u>	12
<u>Métodos Basados en Biopsias</u>	15
<u>Método Basado en la Visualización de la Cavidad</u> <u>Uterina</u>	16
ANTECEDENTES HISTÓRICOS	17
EPIDEMIOLOGIA.....	18
ETIOPATOGENIA.....	23
DIAGNOSTICO.....	24
DISEMINACIÓN.....	26
ESTATIFICACIÓN.....	26

FACTORES PRONÓSTICOS.....	30
OBJETIVOS	34
JUSTIFICACION.	35
DISEÑO DEL ESTUDIO	36
CRITERIOS	37
MATERIALES Y METODOS.....	38
ANALISIS ESTADISTICO	39
RESULTADOS	41
DISCUSION	47
CONCLUSIONES	49
ANEXOS.....	50
BIBLIOGRAFIA	55

INTRODUCCION

La menopausia es un suceso natural y normal que se define por el último periodo menstrual; es el cese permanente de la menstruación como consecuencia de la pérdida de la función ovárica folicular generada por el envejecimiento. La menopausia puede ser natural (espontánea) a los 51 años de edad, en promedio o inducida por una intervención médica (cirugía, quimioterapia o radiación pélvica (1)).

El envejecimiento es la progresión natural de los cambios en la estructura y función que ocurre con el paso del tiempo en ausencia de una enfermedad conocida. El envejecimiento del sistema reproductivo femenino se inicia al momento del nacimiento y es un proceso continuo que consiste en la pérdida constante de ovocitos por atresia u ovulación, y no necesariamente ocurre a una tasa constante. Debido al relativamente amplio rango de edad (40 a 58 años) a la que ocurre la menopausia natural, la edad cronológica es un pobre indicador del inicio del fin de la transición menopáusica (1).

El sangrado uterino anormal puede manifestarse en diferentes formas, involucrando menorragia, metrorragia o goteo (*spotting*). Este síntoma es considerado una de las causas de consulta más frecuente en ginecología.

En mujeres perimenopáusicas la mayoría de las causas de sangrado uterino anormal están relacionadas con el cese de la ovulación y en menor grado con cáncer e hiperplasia endometrial. En pacientes postmenopáusicas, es particularmente importante debido a que puede significar la presencia de cáncer endometrial, siendo el principal síntoma en el 75 a 90% de las pacientes que sufren esa enfermedad. Más importante aún, 5 a 10% de todas las pacientes postmenopáusicas con sangrado uterino anormal tienen cáncer endometrial, y esta cifra podría alcanzar el 60% en las pacientes de 80 años (2).

En mujeres peri y postmenopáusicas el sangrado uterino anormal puede significar la presencia de 2 tipos de lesiones de la cavidad uterina. El primer tipo, más frecuente en pacientes postmenopáusicas, son las lesiones difusas dentro de las cuales destacan la hiperplasia endometrial y

el cáncer endometrial. La hiperplasia endometrial corresponde a una lesión pre maligna la cual puede convertirse en cáncer endometrial en el 1% a 29% de los casos dependiendo de la estructura y citología de la lesión (3). El segundo tipo, más frecuente en pacientes perimenopáusicas, son las lesiones focales dentro de las cuales destacan los pólipos y los miomas, y en la mayoría de los casos no poseen un potencial maligno.

El problema para los ginecólogos, es cómo identificar el origen del sangrado uterino anormal con una alta efectividad para descartar cáncer endometrial y por la vía menos invasiva posible. En este sentido, la mayoría de los estudios evalúan los diversos métodos diagnósticos con el análisis histológico del útero cuando este es analizado en forma posterior a una histerectomía, por lo tanto claramente este procedimiento es considerado lo mejor. Sin embargo, no es posible proponer este tipo de estudio en todas las pacientes con sangrado uterino anormal debido a que la mayoría de ellas no tienen cáncer endometrial. Más aún, la histerectomía está relacionada con complicaciones quirúrgicas e involucra un alto costo. Con el objeto de evaluar cuál es el mejor procedimiento diagnóstico muchos estudios han sido desarrollados, sin embargo, pocos de estos son concluyentes en determinar cuál es la mejor vía de manejo

en estas pacientes y hasta hoy en día no existe consenso entre los ginecólogos.

El objetivo de este estudio es evaluar el resultado histopatológico en pacientes con sangrado uterino postmenopáusico y su relación con cáncer endometrio, ya que es una de las principales patologías que se deben de descartar.

Miranda A.P.S., Vega R.F., "RESULTADO HISTOPATOLOGICO DE PACIENTES CON SANGRADO UTERINO POSTMENOPAUSICO EN RELACION A CANCER DE ENDOMETRIO VS HIPERPLASIA ENDOMETRIAL EN EL HOSPITAL INTEGRAL DE LA MUJER DEL ESTADO DE SONORA"

INTRODUCCION: La menopausia es un suceso natural y normal que se define por el último periodo menstrual; es el cese permanente de la menstruación como consecuencia de la pérdida de la función ovárica folicular generada por el envejecimiento. El sangrado uterino anormal puede manifestarse en diferentes formas, involucrando menorragia, metrorragia o goteo (*spotting*). Este síntoma es considerado una de las causas de consulta más frecuente en ginecología. En mujeres peri y postmenopáusicas el sangrado uterino anormal puede significar la presencia de 2 tipos de lesiones de la cavidad uterina. El primer tipo, más frecuente en pacientes postmenopáusicas, son las lesiones difusas dentro de las cuales destacan la hiperplasia endometrial y el cáncer endometrial. La hiperplasia endometrial corresponde a una lesión pre maligna la cual puede convertirse en cáncer endometrial en el 1% a 29% de los casos dependiendo de la estructura y citología de la lesión. El segundo tipo, más frecuente en pacientes perimenopáusicas, son las lesiones focales dentro de las cuales destacan los pólipos y los miomas, y en la mayoría de los casos no poseen un potencial maligno.

OBJETIVO: Conocer y comparar los resultados obtenidos en la biopsia de endometrio realizadas en pacientes con sangrado uterino postmenopáusicos en relación a cáncer de endometrio.

MATERIAL Y METODOS: De las bitácoras del Departamento de Patología se identificaron los resultados histopatológicos en las pacientes que se realizó biopsia por sangrado postmenopáusicos el periodo del 01 de Enero del 2003 hasta el 01 de Enero del 2009. Se obtuvo un total de 32 pacientes las cuales fueron sometidas a legrado hemostático biopsia por diagnóstico de sangrado uterino postmenopáusicos. Se identificaron 32 estudios histopatológicos de los cuales fueron excluidos 3; 2 pacientes por material insuficiente para el estudio y una por no contar con diagnóstico histopatológico. Se tomó el número de expediente correspondiente, con el cual se acudió a archivo clínico del Hospital Infantil del Estado de Sonora para la revisión del expediente; así como aplicar el cuestionario. Se tomaron los datos de los expedientes en el archivo clínico del HIES en donde se recolectaron los datos tomando como variables edad, menarca, gestas, partos, inicio de vida sexual activa, número de parejas sexuales, método anticonceptivo, diagnóstico Papanicolaou, terapia hormonal de remplazo, obesidad, antecedentes de hipertensión, diabetes mellitus y/o síndrome de ovarios poliquísticos, grosor endometrial, cantidad de hemoglobina, intensidad de dolor y cantidad de sangrado.

RESULTADOS: Se estudiaron 32 mujeres de las cuales fueron excluidas 3; una por no presentar diagnóstico histopatológico y 2 por no contar con material de muestra suficiente para el diagnóstico, quedando con un total de 29 pacientes; con edad promedio de 57 años, siendo la más joven de 46 años y la mayor de 84 años. Presentando menarca en un promedio a los 12 años; con número de gestas de máximo 12 mínimo 1; teniendo un máximo de paridad como máximo 11, mínima 1; con una media de 6.4; iniciando su vida sexual con una media de 19 años; con un número de parejas sexuales con máxima 3, mínima 1 media 1.2; presentando 48.2% como método anticonceptivo salpingoclasia tubarica bilateral, en los Papanicolaou reportados se encuentra presentando 27 pacientes negativo a malignidad; y 2 con lesión de bajo grado, 2 de las 29 pacientes obtuvieron terapia hormonal de remplazo; 6 de las 29 pacientes presentaban obesidad (20.6%); 15 de las 29 pacientes tenían como antecedentes hipertensión arterial sistémica (51.7%), 5 de las 29 (17.2%) pacientes presentaban diabetes mellitus, ninguna se encontraba diagnosticada con síndrome de ovario poliquístico (0%), durante el cuadro clínico 20 pacientes no presentaron dolor (68.9%), 4 refieren un dolor leve (13.7%), 4 pacientes dolor moderado (13.7%) y 1 (3.4%) un dolor intenso en el momento de presentar sangrado; presentando un total en promedio de hemoglobina de 14.8 mg/dl, presentaron durante su cuadro clínico una cantidad de sangrado 6 (20.6%) pacientes refieren abundante, 9 (31.0%) pacientes sangrado moderado y 14 (48.2%) pacientes escaso con una media de grosor endometrial de 26 mm;

CONCLUSIONES: En el Hospital Integral de la Mujer del Estado de Sonora; de todas las pacientes con diagnóstico de sangrado postmenopáusicos; solo el 13.7% se relaciona con diagnóstico de cáncer endometrial; siendo la 3ra causa de sangrado postmenopáusicos; de este no hay un tipo de cáncer que predomine. La patología más frecuente es la atrofia de endometrio en un 37.9%, continuando con la hiperplasia endometrial hasta un 27.5%. Como se describe en la literatura.

PALABRA CLAVE: Menopausia, sangrado uterino anormal, cáncer endometrio, mujeres, legrado uterino hemostático biopsia.

JUSTIFICACION

El cáncer de endometrio es una causa importante de muerte en mujeres en la quinta década de la vida; que frecuentemente se relaciona con sangrado postmenopáusico como principal síntoma.

Este estudio se realiza para ver la relación que guarda el sangrado postmenopáusico como diagnóstico de cáncer de endometrio tras la realización de biopsia de endometrio y su diagnóstico histopatológico.

MARCO TERICO

DEFINICIONES

La **menopausia** es el periodo menstrual final que se presenta durante el climaterio en la mujer, entre los 45 y 54 años, debido a la influencia de varios factores. Después de la menopausia aparecen varios cambios somáticos, fisiológicos y psicológicos, algunos de ellos por deficiencia estrógenica como consecuencia del agotamiento de los folículos ováricos y otros como consecuencia del envejecimiento independiente de los estrógenos(1) (2) (3) (4).

El **climaterio** es la fase de la mujer que señala la transición entre la fase reproductiva y la no reproductiva de la vida. En los Estados Unidos, se calcula que el promedio de edad en que se presenta la menopausia es de 50 años (3) (4).

La **hiperplasia endometrial** es un trastorno patológico por lo general relacionado con hemorragia uterina anormal. La estimulación estrógenica del endometrio a partir de fuentes endógenas o exógenas puede producir hiperplasia; en algunas pacientes los cambios se consideran de

importancia clínica, dada que las implicaciones pronósticas y terapéuticas de la hiperplasia endometrial y del cáncer son muy diferentes (5) (6)

El **sangrado uterino postmenopáusico** se define como aquel que se presenta después de los 12 meses de ocurrir la menopausia (2) (3) (6).

MÉTODOS DE DIAGNOSTICO

Métodos Basados en Imágenes

Ecografía transvaginal: Uno de los principales métodos para evaluar el órgano pélvico. Se puede evaluar el endometrio y por esta vía su grosor. Es una técnica económica, sin complicaciones, reproducible y ampliamente conocida entre los ginecólogos. Además permite la evaluación de si el endometrio es heterogéneo o hiperecogénico, las cuales, ambas características han sido relacionadas con el riesgo de cáncer endometrial dependiente de su grosor.

Esta observación ha permitido a los ginecólogos determinar un grosor endometrial crítico de 5 mm en pacientes postmenopáusicas. Un reciente estudio demostró que si el grosor endometrial es mayor de 5 mm, el riesgo de cáncer endometrial es de 7.3% y disminuye si el grosor endometrial es menor o igual a 5 mm. Además, si el grosor endometrial es igual o menor de 5 mm, esto tiene una sensibilidad de 92% y una especificidad de 81%

para identificar cáncer endometrial; estos resultados caen a 66% de sensibilidad y 79% de especificidad si este es de 10 mm (7).

Sonohisterografía: Técnica derivada de la ecografía transvaginal y consiste en introducir una solución fisiológica mediante una sonda a través del cuello uterino dilatando la cavidad endometrial. Por esta vía a través de la visualización transvaginal, es posible ver directamente la cavidad identificando las lesiones existentes en ella.

Muchos estudios han demostrado que la sonohisterografía tiene una alta correlación para identificar patología endometrial, con especial énfasis en diagnosticar lesiones focales. En un reciente estudio llevado en pacientes peri y postmenopáusicas, fue demostrado que la sonohisterografía tiene una sensibilidad de 94.1% y una especificidad de 88.5% para identificar todo tipo de patología endometrial y que es practicable en el 97% de las pacientes con sangrado uterino anormal (8). Sin embargo este estudio tiene una baja correlación para identificar lesiones difusas tales como cáncer e hiperplasia endometrial, con una sensibilidad de 33% (9)

Doppler: Teóricamente en un proceso tumoral tal como en hiperplasia o cáncer endometrial, la resistencia al flujo sanguíneo de los

vasos disminuye. Por lo tanto existe una relación entre la resistencia de los vasos endometriales y la posibilidad de que este tejido tenga un componente maligno. A pesar de los aspectos teóricos y considerando que existe un estudio demostrando una reducción de la resistencia de los vasos endometriales en pacientes con lesiones difusas, la contribución de la evaluación Doppler no mejora significativamente ni la sensibilidad ni la especificidad en la detección de hiperplasia o cáncer endometrial, cuando este es comparado con la medición endometrial realizada por ecografía transvaginal (10).

Resonancia Magnética Nuclear: La resonancia magnética nuclear es una técnica basada en la propiedad que tienen los núcleos de los átomos contenidos en los tejidos lo cual permite estudiar la estructura de los órganos, tales como el endometrio. Debido a que la resonancia magnética involucra una alta tecnología es que existen altos costos asociados. Actualmente se considera que la resonancia magnética nuclear juega un pequeño rol detectando lesiones difusas, y hoy en día es usada raramente para establecer un plan de tratamiento en pacientes que han diagnosticadas con cáncer endometrial (11). Por lo tanto, a pesar de que sus inicios se atribuyeron un rol en el estudio de pacientes con sangrado

uterino anormal, actualmente la resonancia magnética nuclear no tiene ninguna contribución en el proceso diagnóstico en estas pacientes.

Métodos Basados en Biopsias

Biopsia por Pipelle: Es un valioso procedimiento y permite identificar cáncer o hiperplasia endometrial en pacientes con sangrado uterino anormal. Corresponde a un económico, fácil y reproducible procedimiento, el cual es llevado a cabo en la consulta, no necesitando mayor infraestructura.

En un reciente meta-análisis fue demostrado que para identificar cáncer endometrial, la biopsia tomada por Pipelle tiene una sensibilidad y una especificidad de 95.3% y 81% respectivamente (12). Aunque solo un 4% de la cavidad endometrial es legrada por el pequeño dispositivo, la biopsia por Pipelle ha demostrado tener una alta correlación entre el diagnóstico histológico realizado posterior a una histerectomía (13). Sin embargo, otro estudio no demostró estos buenos resultados (14). Además, un estudio demostró que la muestra obtenida por Pipelle podría ser considerada inadecuada en el 20% de los casos (15). Más aun, la biopsia por Pipelle es considerada un inadecuado método en pacientes con sangrado uterino anormal que tienen lesiones focales, debido a que pólipos y miomas no

podrían ser tomadas por el pequeño dispositivo y podrían pasar desapercibidas.

Dilatación y Curetaje: Por muchos años dilatación y curetaje había sido considerado el estándar dorado para estudiar las pacientes con sangrado uterino anormal, debido a que era el único procedimiento que podía hacer el correcto diagnóstico en pacientes peri y postmenopáusicas con una alta sensibilidad y efectividad. De hecho, alcanzando el sitio donde el sangrado se está produciendo y tomando una muestra o la mayor parte del endometrio, es considerado hasta hoy, por algunos, la mejor técnica para estudiar la cavidad endometrial. Más aun, como estándar dorado, la mayoría de los estudios desarrollados durante las últimas décadas tenían que compararse con dilatación y curetaje para demostrar su efectividad en pacientes con sangrado uterino anormal.

Algunos estudios han demostrado que la dilatación y curetaje no es un valioso método para estudiar la cavidad en pacientes con sangrado uterino anormal debido a que solo un 60% de la cavidad uterina es legrada (16). Más aun, se demostró que en el 16% de las pacientes solo fue legrado el 25% de la cavidad y la mayoría de las lesiones focales pasan desapercibidas en un procedimiento normal (13). Finalmente y relacionado

con lo anterior, se ha determinado que la tasa de falsos negativos es entre 10 y 60% para identificar cáncer endometrial (17) (18).

Método Basado en la Visualización de la Cavidad Uterina

Histeroscopia: Se ha demostrado una sensibilidad de 96% para el diagnóstico de hiperplasia endometrial y de 92% para el diagnóstico de pólipos. (19) (20). Sin embargo, algunos investigadores consideran que la histeroscopia tendría poco valor en la detección de lesiones difusas, tales como cáncer o hiperplasia endometrial (13) (16). A esto se suma que otros estudios han demostrado que la histeroscopia tiene limitaciones en el estudio de las lesiones difusas, con sensibilidad de 22.2% para el diagnóstico de hiperplasia endometrial (9).

ANTECEDENTES HISTORICOS

El muestreo endometrial se realiza de manera común por dilatación y legrado fraccionado, siendo este un procedimiento de tipo quirúrgico que amerita hospitalización, atención anestésica especializada y cuidados de enfermería (21) (2) (6).

El conocimiento de la aspiración y su aplicación en gineco-obstetricia son hechos que se remontan hasta la Edad media, se menciona a Sir James Young Simpson obstetra de la Reina Victoria de Inglaterra como uno de sus antecesores, manejo la aplicación de succión al cérvix uterino a través de un tubo de cristal con fines de aspiración (22) (23), A través de la historia han sido múltiples los personajes que han empleado diversas técnicas de aspiración, todos ellos con fines de interrupción del embarazo. En 1972 Karmann y Potts describieron la jeringa y cánulas que llevan su nombre y su utilización que se inicia su uso en forma generalizada en Estados Unidos (24). La actual jeringa de Karmann es una jeringa diseñada para poder contener un vacío equivalente a 60 cc, está fabricada de material de plástico lo suficiente resistente y a la vez muy manuable para su uso práctico.

En México en 1978 Ahued informa el empleo de una bomba de succión de cánulas flexibles en el manejo de 60 pacientes con diagnóstico de aborto incompleto, embarazo molar y sangrado anormales (22). Otro estudio con fines de vaciamiento uterino de restos trofoblásticos en abortos menores a 12 semanas fue realizado con éxito en México en 1982 (22) (21) (23).

EPIDEMIOLOGIA

En los Estados Unidos el cáncer del cuerpo uterino es el más común en el aparato reproductor femenino. La mayoría de estos tumores se originan en el endometrio y este es responsable de más del 95% de los casos. La incidencia de cáncer de útero es aproximadamente de un caso cada 1,000 mujeres postmenopáusicas por año en la población general. Es el cuarto cáncer en frecuencia en las mujeres, solo superado por los carcinomas de mama, de intestino y de pulmón.

El adenocarcinoma de endometrio ocurre tanto durante los años reproductivos como después de la menopausia. Es infrecuente antes de los 40 años. La incidencia aumenta con la edad y es máxima entre los 75 y los 79 años. La mediana de la edad en el momento del diagnóstico es de 66 años, pero la mayor cantidad de pacientes tienen entre 50 y 59 años. Alrededor de una cuarta parte de todos los cánceres de endometrio aparece antes de la menopausia (17).

Los factores de riesgo para el cáncer de endometrio tiene en común la estimulación del endometrio con estrógenos sin oposición. Esto puede ocurrir en forma de terapia de reposición estrógenica o de tamoxifeno o bien deberse a la exposición a niveles altos de estrógenos endógenos causada por estados de obesidad mórbida o de anovulación. Esta observación es constante en todos los estudios epidemiológicos sobre factores de riesgo para el cáncer de endometrio, además de observarse en estudios científicos básicos sobre la biología de esta enfermedad (25).

La triada obesidad, nuliparidad y menopausia tarda son los factores que se han asociado con el cáncer de endometrio. La obesidad se relaciona con la conversión de andrógenos en estrógenos provocada por la enzima aromatasa en los adipocitos. La cantidad de tejido adiposo corporal también se relaciona en forma inversa con los niveles circulantes de progesterona y globulina fijadora de hormonas sexuales. La globulina fijadora de hormona sexuales se una al estrógeno no circulante y no permite que este se fije al receptor de estrógeno, por lo cual se vuelve biológicamente inactivo (26).

Los estudios han demostrado que las mujeres con un peso corporal mayor de 90 kg o un índice de masa corporal mayor de 27 corren un riesgo

relativo entre dos y cuatro veces mayor de desarrollar cáncer de endometrio en comparación con las mujeres con peso normal. El nivel de globulina fijadora de hormonas sexuales disminuye en forma progresiva al aumentar la grasa localizada en la parte superior del cuerpo.

La nuliparidad parece asociarse con un riesgo aumentado de desarrollar cáncer de endometrio de alrededor de dos veces en comparación con una paridad de uno o más hijos. La menopausia después de los 55 años se asocia con un aumento de dos veces el riesgo de cáncer de endometrio.

También se ha sugerido que la hipertensión y la diabetes son factores de riesgo para el cáncer de endometrio.

Las mujeres con cáncer de colon hereditario no polipoideo representan solo el 2 al 10% de todos los casos femeninos de cáncer de colon; sin embargo, el 5% de todos los cánceres de endometrio ocurre en mujeres con este factor de riesgo.

La administración de tratamiento estrogénico sin oposición en mujeres con útero aumenta el riesgo de desarrollar cáncer de endometrio entre dos y diez veces y el riesgo se incrementa con su uso.

Se ha sugerido que el tamoxifeno, el fármaco anticancerígeno empleado con mayor frecuencia en la actualidad, aumenta el riesgo de cáncer de endometrio. Aunque se considera que el tamoxifeno, el primer modificador selectivo de los receptores estrogénicos, es un antiestrogénico, en realidad funciona como estrógeno débil en algunos tejidos. A diferencia de los estrógenos, el tamoxifeno parece ejercer efectos inhibitorios sobre la mama, aunque es estimulante del endometrio. Además, el fármaco protegería a la paciente en cierta medida de la osteoporosis y de la enfermedad cardíaca. Su empleo se asocia con una disminución del colesterol asociado con las lipoproteínas de alta densidad y del colesterol total (27).

Aunque es probable que el tamoxifeno ejerza un beneficio considerable, el tamoxifeno también genera efectos colaterales adversos, entre ellos un aumento de la incidencia de tromboembolia, cataratas, compromiso endometrial y efectos hormonales clínicamente evidentes.

Muchos individuos que reciben tamoxifeno presentan síntomas vasomotores y sangrado irregular. La preocupación más importante es la probabilidad de aumento de riesgo de cáncer de endometrio en las pacientes que reciben tamoxifeno. En las pacientes asintomáticas que reciben tamoxifeno el *American Collage of Obstetrician and Gynecologists* (ACOG) recomienda realizar solo exámenes pelvianos y obtener muestras de Papanicolaou en forma anual.

La incidencia y la supervivencia de las pacientes con cáncer de endometrio son mayores en mujeres blancas en comparación con las mujeres negra. No se reconoce la relación de esta diferencia.

ETIOPATOGENIA

El factor etiopatogenio mas importante es la estimulación endometrial por los estrógenos sin la oposición de la progesterona, ya sea por estrógenos exógenos o endógenos. Así se ha asociado a tratamiento hormonal sustituto (THS) sin gestagenos asociados, a tumores ováricos productores de estrógenos como los tumores de la teca-granulosa (y

también a carcinomas ováricos endometrioides, aunque su patogenia no está suficientemente aclarada), a situaciones de anovulación como el síndrome de ovarios poliquísticos, síndrome de Turner y, la hemorragia uterina disfuncional de la perimenopausia y menopausia tardía (28).

Clásicamente se ha descrito en estas pacientes la triada de obesidad, diabetes e hipertensión arterial. La asociación con la obesidad es clara y se explica porque con el sobrepeso se ve aumentada la conversión periférica de andrógenos suprarrenales a estrógenos. La diabetes, en ausencia de obesidad, también aumenta ligeramente el riesgo relativo. En cambio, la hipertensión arterial no es factor de riesgo independiente.

La mayor incidencia observada en países desarrollados y en el Japón parece ser consecuencia de factores ambientales como la dieta rica en grasas.

Otros factores de riesgo menos importantes son la radioterapia, y el sustrato genético pues en un 18-28% de los casos existe historia familiar de primer grado y no es excepcional que se asocie a cáncer de mama personal.

Existen factores protectores del cáncer endometrial como son la menarquía tardía, los anticonceptivos orales, los gestagenos y el habito tabáquico.

DIAGNOSTICO

Es fundamentalmente histológico a partir de material de una biopsia endometrial (13).

El punto más importante es mantener un bajo umbral de sospecha ante hemorragias uterinas anormales en toda mujer mayor de 40 años porque el síntoma príncipes del cáncer de endometrio y de aparición habitualmente precoz y también se manifiesta de esta manera la hiperplasia adenomatosa, lesión que dejada a su libre evolución dará lugar a un cáncer y es reversible al tratamiento con gestagenos.

El primer método para llegar al diagnostico es la ecografía vaginal, método incruento que permite descartar patología endometrial pero no llega al diagnostico de certeza ante un endometrio anormal.

El estudio histológico puede ser realizado, de entrada, ambulatoriamente mediante la cánula de Cornier, pero ante una hemorragia normal y biopsia endometrial negativa se debe proseguir el estudio con legrado fraccionado o con histeroscopia y biopsia dirigida, siendo esta última técnica, el método diagnóstico de elección actualmente.

Después de que se diagnostica el cáncer del endometrio, se realizan pruebas para determinar si las células cancerosas se diseminaron dentro del útero o hasta otras partes del cuerpo.

El proceso utilizado para determinar si el **cáncer** se diseminó dentro del **útero** o hasta otras partes del cuerpo se llama **estadificación**. La información reunida en el proceso de estadificación determina el **estadio** de la enfermedad. Es importante conocer el estadio de la enfermedad para planificar el tratamiento. En el proceso de estadificación se utilizan ciertas pruebas o procedimientos. Por lo general, se realizará una **histerectomía** para ayudar a determinar hasta dónde se diseminó el cáncer.

DISEMINACION

El cáncer se disemina en el cuerpo de tres maneras. Las tres maneras en que el cáncer se disemina en el cuerpo son las siguientes (2):

- A través del **tejido**. El cáncer **invade** el tejido normal que lo rodea.
- A través del **sistema linfático**. El cáncer invade el sistema linfático y circula por

los **vasos linfáticos** hasta otros lugares en el cuerpo.

- A través de la **sangre**. El cáncer invade las **venas** y los **capilares**, y circula por la

sangre hasta otros lugares en el cuerpo.

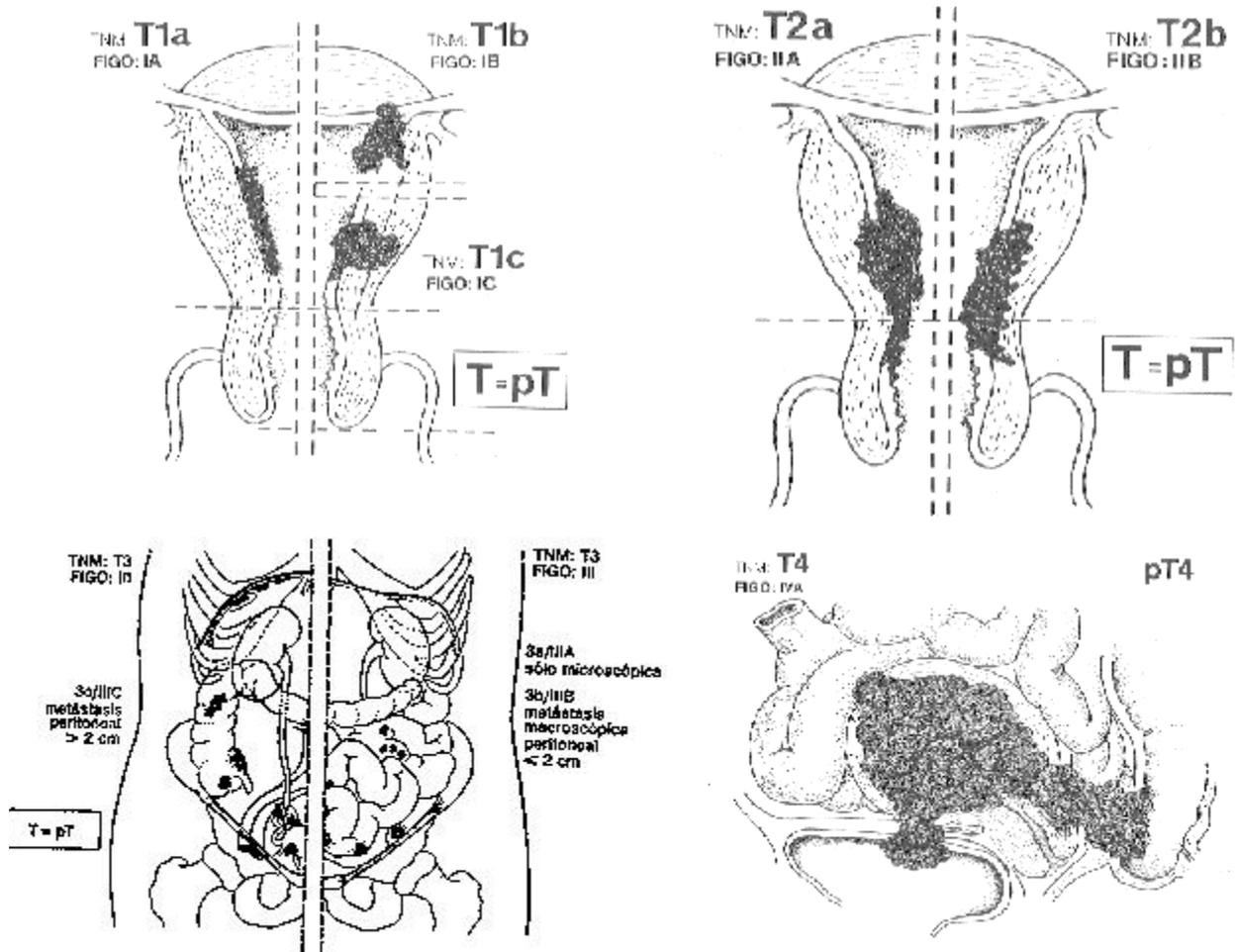
Cuando las células cancerosas se separan del tumor primario (original) y circulan a través de la linfa o la sangre hasta otros lugares en el cuerpo, se puede formar otro tumor (secundario). Este proceso se llama metástasis. El tumor secundario metastásico) es el mismo tipo de cáncer que el tumor primario. Por ejemplo, si el **cáncer** se disemina hasta los huesos, las células cancerosas de los huesos son en realidad células de cáncer de mama. La enfermedad es cáncer metastásico de mama, no cáncer del hueso.

ESTADIFICACION

Categorías		Estadios		
TNM		FIGO		
TX				No se puede evaluar el tumor primario
T0				No existen signos de tumor primario
Tis		0		Carcinoma in situ
T1		I		Tumor limitado al cuerpo
	T1a		IA	Limitado a endometrio
	T1b		IB	Invade la mitad del miometrio
	T1c		IC	Invade más de la mitad del miometrio
T2		II		Tumor que invade cuello
	T2a		IIA	Afectación exclusivamente glandular

	T2b		II B	Invade el estroma cervical
T3 y/o N1		III		Diseminación local y/o regional
	T3a		IIIA	Invade serosa, anejos y/o citología peritoneal positiva
	T3b		IIIB	Afectación vaginal
	N1		IIIC	Afectación ganglios pélvicos o aórticos
T4		IVA		Invasión mucosa vesical o intestinal
M1		IVB		Metástasis a distancia

Rocks, Jones III; Te Linde Ginecología Quirúrgica



Cada uno de los estadios de la FIGO se subdivide según el grado de diferenciación del

adenocarcinoma, en función del porcentaje de crecimiento sólido no escamoso o no

morular, en:

G1 = 5% o menos

G2 = del 6 al 50%

G3 = más de un 50%

FACTORES PRONOSTICOS

Se han identificado múltiples factores pronósticos para el cáncer de endometrio. Aunque cada uno puede tener un impacto significativo en el análisis univariado, se ha comprobado que la determinación de la significación pronóstica independiente de cada factor pronóstico es más difícil. En el informe anual del 2001 alrededor del 94% de las pacientes con cáncer de endometrio fue estadificada en forma quirúrgica. El informe anual del 2001 alrededor del 94% de las pacientes con cáncer de endometrio fue estadificada en forma quirúrgica, lo que indica la aceptación de los criterios de estadificación quirúrgica en las instituciones que aportan los datos. Los resultados de la estadificación quirúrgica permiten al médico determinar el pronóstico y desarrollar un plan terapéutico adicional o un plan para el seguimiento sobre la base de un conocimiento preciso de la extensión de la enfermedad (29).

GRADO HISTOLOGICO

El grado es un factor pronóstico muy importante en el cáncer de endometrio. El sistema de estadificación actual de la FIGO incluye tres grados de diferenciación para el carcinoma de endometrio, con base al porcentaje de componentes sólidos presentes en el tumor.

Grado I: Bien diferenciado, contiene menos de un 5% de componentes sólidos

Grado II: Moderadamente diferenciado, contiene entre un 5 y 50% de componentes sólidos.

Grado III: Poco diferenciado, contiene más de un 50% de componentes sólidos.

Un tumor grado I o II puede subir un grado si presenta atipia citológica significativa. Las pacientes con tumores de grado I presentaron una tasa de supervivencia del 92% en comparación con solo el 74% en las pacientes con tumores de grado III.

TIPO HISTOLOGICO

Alrededor del 90% de los tumores epiteliales del endometrio pertenece al tipo histológico endometriode. De estos, más del 10% tiene elementos epidermoides mixtos. Lamentablemente los tipos más virulentos de células claras y serosos papilares se observan con mayor frecuencia en

la actualidad. Los carcinomas de endometrio mucinosos y epidermoides puros son relativamente infrecuentes. Los tipos infrecuentes deben tratarse en forma especial y se asocian con un riesgo de recidiva y pronóstico global diferente. Se considera que el adenocarcinoma seroso papilar es un subtipo histológico importante con mal pronóstico. El carcinoma de células claras también tiene una evolución clínica más agresiva, presentan una invasión miometrial profunda en el 36% de los casos. Solo el 43% de las pacientes con estadio I de la enfermedad había sobrevivido a los 5 años.

El adenocarcinoma mucinoso o secretor tiene un aspecto similar al de otros tumores mucinosos del aparato genital. Cuando se consideran el grado y la invasión miometrial, su comportamiento es similar al del adenocarcinoma de variedad endometriode. Se ha informado la aparición de carcinomas de células vítreas del endometrio, no obstante la mayoría de los anatomopatologos considera que este es un carcinoma adenoescamoso poco diferenciad, al igual que su homologo cervical. Rara vez aparece un carcinoma epidermoide puro del endometrio, pero este presentaría una agresividad moderada.

Tipos Celulares de Carcinoma Endometrial

1. Endometriode (75%-80%)

Adenocarcinoma ciliado

Adenocarcinoma secretor

Papilar o villoglandular

Adenoacantoma o adenoescamoso

2. Seroso papilar (<10%)
3. Mucinoso (1%)
4. De células claras (4%)
5. Escamosocelular (<1%)
6. Mixto (10%)
7. Indiferenciado

OBJETIVOS

Conocer y comparar los resultados obtenidos en la biopsia de endometrio realizadas en pacientes con sangrado uterino postmenopáusico en relación a cáncer de endometrio.

JUSTIFICACION

El cáncer de endometrio es una causa importante de muerte en mujeres en la quinta década de la vida; que frecuentemente se relaciona con sangrado postmenopáusico como principal síntoma.

Este estudio se realiza para ver la relación que guarda el sangrado postmenopáusico como diagnóstico de cáncer de endometrio tras la realización de biopsia de endometrio y su diagnóstico histopatológico.

DISEÑO DEL ESTUDIO

- Retrospectivo
- Observacional
- Descriptivo
- Transversal

CRITERIOS

Criterios de Inclusión:

- Mujeres postmenopáusicas con sangrado uterino anormal
- Haberse realizado biopsia mediante legrado uterino hemostático
biopsia
- Estudio histopatológico de tejido endometrial
- Tener expediente clínico completo

Criterios de Exclusión:

- Realización de biopsia de endometrio por otro motivo
- Reporte de patología no concluyente
- Paciente con expediente clínico incompleto

MATERIALES Y METODOS

De las bitácoras del Departamento de Patología se identificaron los resultados histopatológicos en las pacientes que se realizo biopsia por sangrado postmenopáusico el periodo del 01 de Enero del 2003 hasta el 01 de Enero del 2009.

Se obtuvo un total de 32 pacientes las cuales fueron sometidas a legrado hemostático biopsia por diagnostico de sangrado uterino postmenopáusico.

Se identificaron 32 estudios histopatológico de los cuales fueron excluidos 3; 2 pacientes por material insuficiente para el estudio y una por no contar con diagnostico histopatológico. Se tomo el número de expediente correspondiente, con el cual se acudió a archivo clínico del Hospital Infantil del Estado de Sonora para la revisión del expediente; así como aplicar el cuestionario.

Se tomaron los datos de los expedientes en el archivo clínico del HIES en donde se recolectaron los datos tomando como variables edad, menarca, gestas, partos, inicio de vida sexual activa, número de parejas sexuales, método anticonceptivo, diagnostico Papanicolaou, terapia

hormonal de remplazo, obesidad, antecedentes de hipertensi3n, diabetes mellitus y/o s3ndrome de ovarios poliquisticos, grosor endometrial, cantidad de hemoglobina, intensidad de dolor y cantidad de sangrado.

RESULTADOS

Se estudiaron 32 mujeres de las cuales fueron excluidas 3; una por no presentar diagnóstico histopatológico y 2 por no contar con material de muestra suficiente para el diagnóstico, quedando con un total de 29 pacientes; con edad promedio de 57 años, siendo la más joven de 46 años y la mayor de 84 años. Presentando menarca en un promedio a los 12 años; con número de gestas de máximo 12 mínimo 1; teniendo un máximo de paridad como máximo 11, mínima 1; con una media de 6.4; iniciando su vida sexual con una media de 19 años; con un número de parejas sexuales con máxima 3, mínima 1 media 1.2; presentando 48.2% como método anticonceptivo salpingoclasia tubarica bilateral, en los Papanicolaou reportados se encuentra presentando 27 pacientes negativo a malignidad; y 2 con lesión de bajo grado, 2 de las 29 pacientes obtuvieron terapia hormonal de remplazo; 6 de las 29 pacientes presentaban obesidad(20.6%); 15 de las 29 pacientes tenían como antecedentes hipertensión arterial sistémica (51.7%), 5 de las 29 (17.2%) pacientes presentaban diabetes mellitus, ninguna se encontraba diagnosticada con síndrome de ovario poliquístico (0%), durante el cuadro clínico 20 pacientes no presentaron dolor (68.9%), 4 refieren un dolor leve

(13.7%), 4 pacientes dolor moderado (13.7%)y 1 (3.4%) un dolor intenso en el momento de presentar sangrado; presentando un total en promedio de hemoglobina de 14.8 mg/dl, presentaron durante su cuadro clínico una cantidad de sangrado 6 (20.6%) pacientes refieren abundante, 9 (31.0%) pacientes sangrado moderado y 14 (48.2%) pacientes escaso con una media de grosor endometrial de 26 mm; (Tabla 1).

FACTORES DE PACIENTES CON CANCER

Pacientes con diagnostico de cáncer	1	2	3	4
Edad	47	72	60	53
Menarca	14	13	13	13
Gesta	5	6	9	6
Para	5	6	9	6

IVSA	15	23	17	21
NPS	3	1	1	1
MAC	Scb	Scb	Scb	Scb
Dx PAP	Neg	Neg	Neg	Neg
THR	No	No	No	Si
Obesidad	Si	No	Si	No
HTA	Si	Si	Si	No
DM	No	Si	No	No
SOP	No	No	No	No
HB	10.3	11.3	13	13.4
Dolor	No	No	moderado	No
Cantidad	Escaso	Abundante	Escaso	Abundante
Endometrio mm	10 mm	5 mm	28 mm	13 mm

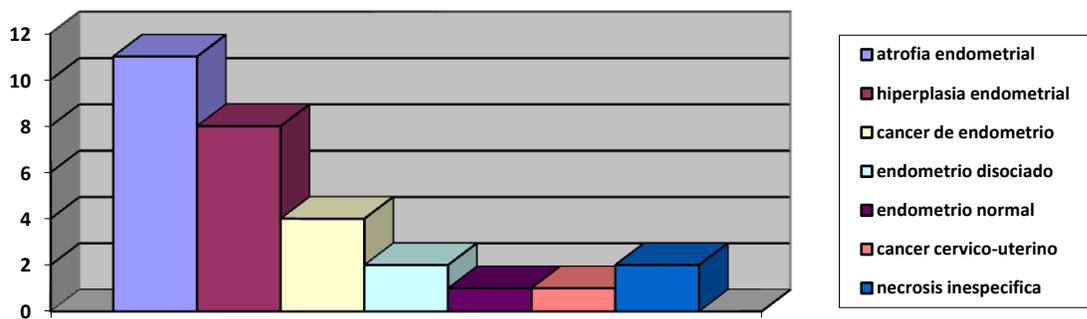


FIG. 1 Resultados histopatológicos

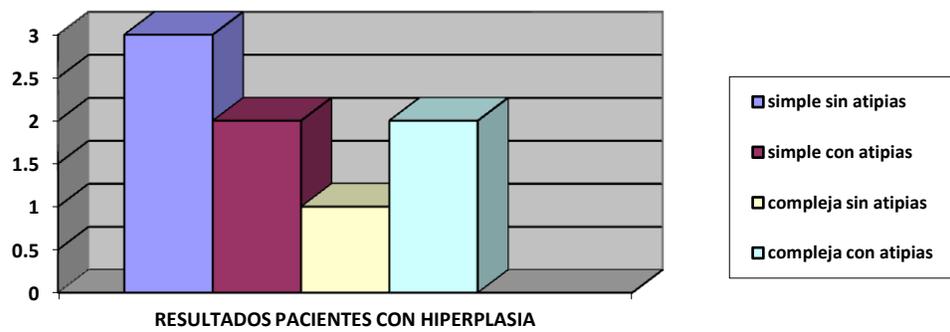


FIG. 2 Resultados de pacientes con Hiperplasia

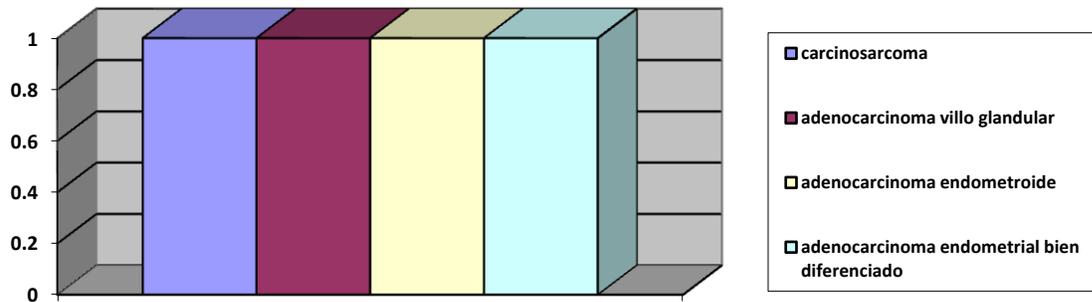


FIG. 3 Tipos de cáncer de endometrio

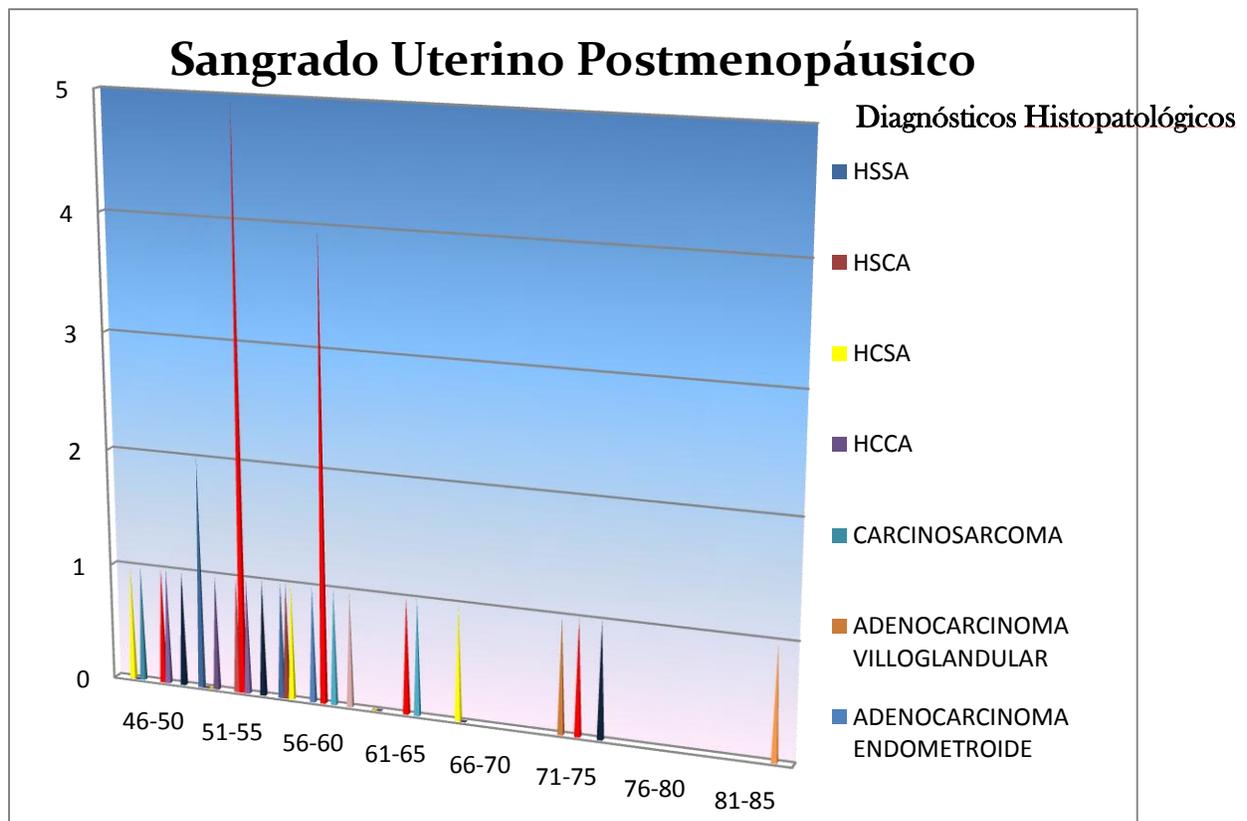


FIG. 4 Diagnostico histopatológico de acuerdo a la edad

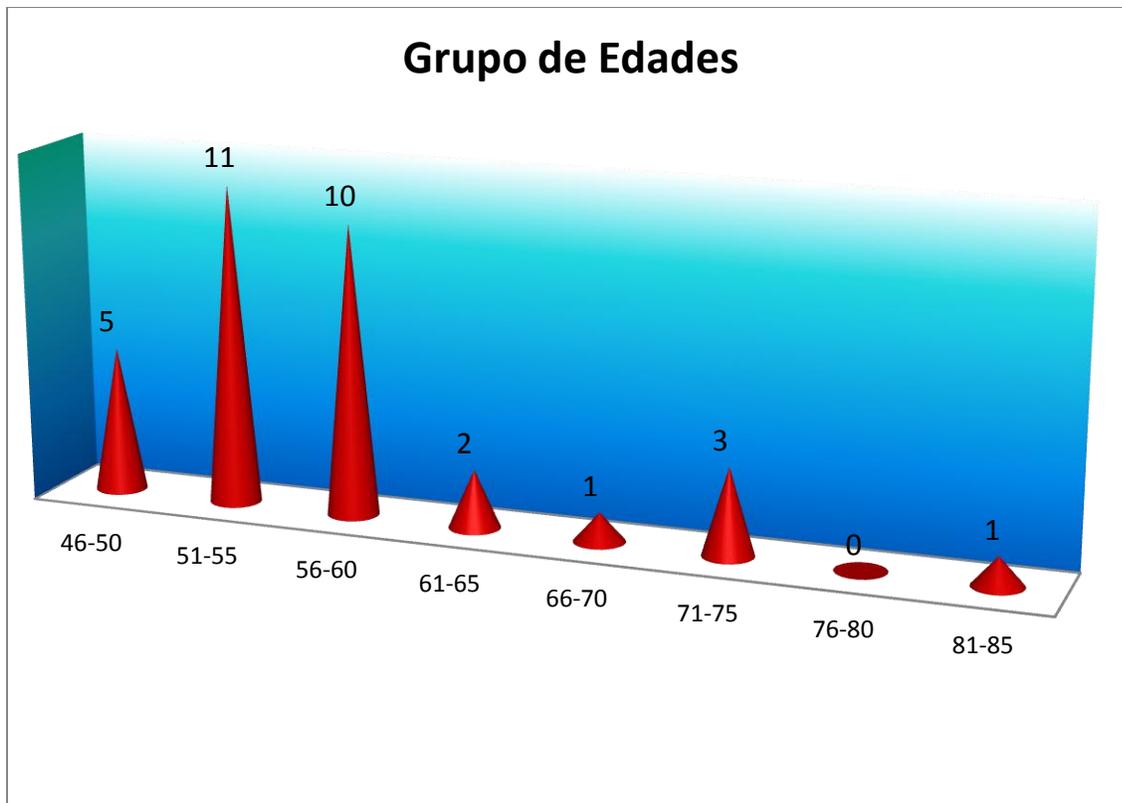


FIG. 5 Diagnostico de sangrado uterino anormal de acuerdo edad

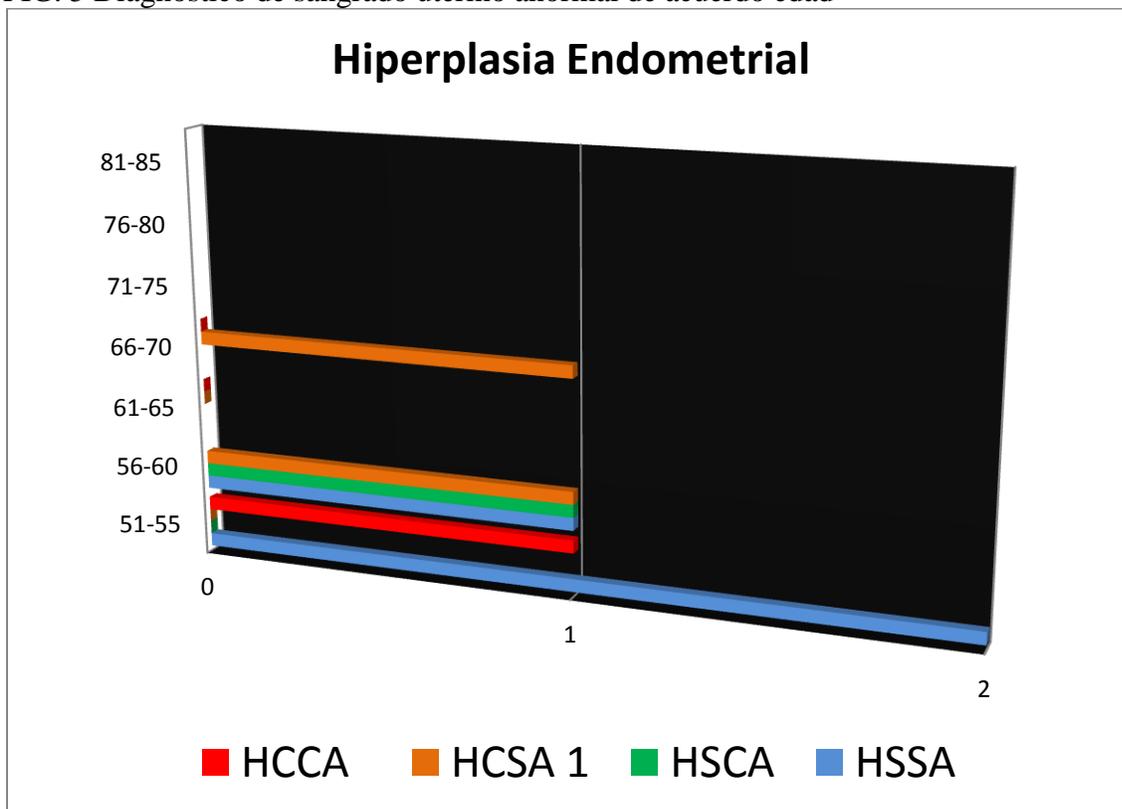


FIG. 6 Tipos de Hiperplasia Endometrial en relación a la edad

TIPOS DE CANCER

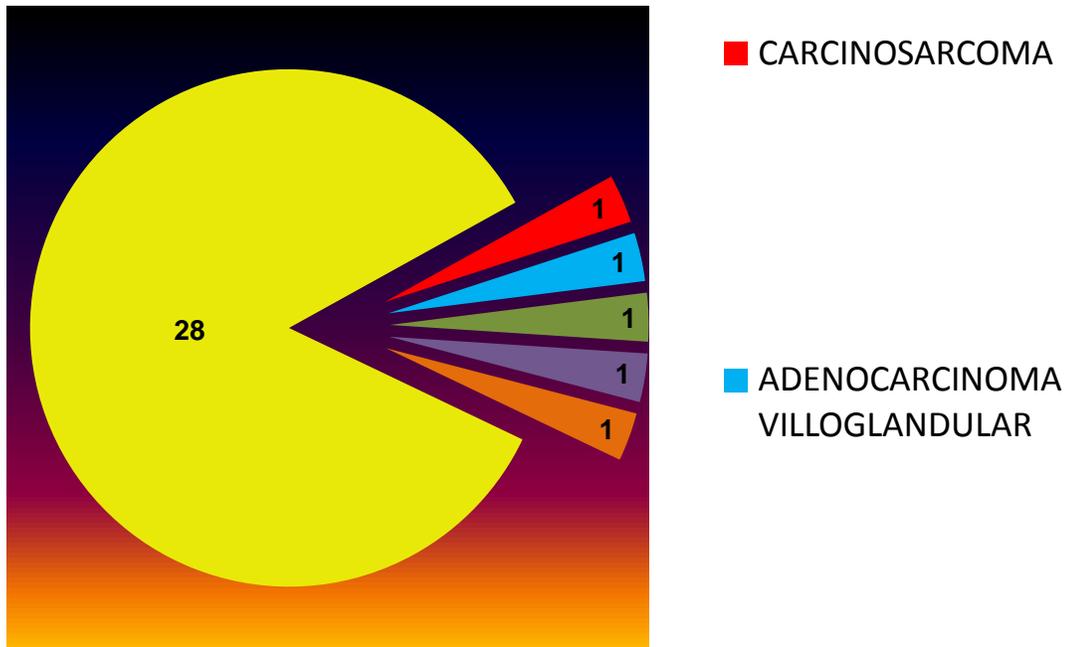


FIG. 7: Tipo de cáncer de endometrio

DISCUSION

El sangrado vaginal proveniente del útero en post-menopáusicas debe poner al médico en alerta ya que puede ser la primera manifestación de una lesión neoplasia cuyo origen puede provenir de endometrio, miometro, ovarios, cérvix o muy rara vez trompa.

Las causas más comunes de sangrado post- menopáusicos son endometritis atrófica hasta un 30%; en nuestro estudio se presento en un 37.9%; cáncer endometrial se presenta en una estadística de 15%; en nuestra población se presento en un 13.7%; y la tercera causa seria hiperplasia endometrial en un 5%; presentando en nuestro estudio hasta un 27%, mucho más elevado a las estadísticas; en estudios anteriores (32).

La edad más común que se presenta sangrado uterino en estas pacientes es entre los 50 y 54 años; presentando en nuestro estudio la media de 57 años (8).

Todas las pacientes con diagnostico de cáncer de endometrio presentaron un engrosamiento endometrial por arriba de 5 mm; como se sugiere que el límite de 5 mm de grosor sea utilizado como unto límite para comenzar el screening de cáncer de endometrio (2).

Alrededor del 90% de los tumores epiteliales del endometrio pertenece al tipo histológico endometriode (5). En nuestro estudio el 100% se presento esta extirpe histológica; en alguna de sus variantes.

La triada obesidad, es uno de los factores que se han asociado con el cáncer de endometrio. En nuestro estudio la obesidad se presento en el 50% de las pacientes.

Otros de los factores mencionados es la nuliparidad; sin embargo ninguna de las pacientes presento este factor si no lo contrario eran multigestas.

Otras de las variantes encontradas fue que en el 100% de las pacientes fue la salpingoclasia bilateral; más no se menciona en la literatura que tenga alguna relación.

CONCLUSIONES

En el Hospital Integral de la Mujer del Estado de Sonora; de todas las pacientes con diagnóstico de sangrado postmenopáusico; solo el 13.7 % se relaciona con diagnóstico de cáncer endometrial; siendo la 3ra causa de sangrado postmenopáusico; de este no hay un tipo de cáncer que predomine.

La patología más frecuente es la atrofia de endometrio en un 37.9%, continuando con la hiperplasia endometrial hasta un 27.5%. Como se describe en la literatura.

Entre los factores de riesgos encontrados guardan relación en las pacientes con diagnóstico de cáncer de endometrio; lo que es multigesta, multiparidad, uso de salpingoclasia bilateral como método anticonceptivo; engrosamiento endometrial arriba de 5 mm; así como 3 pacientes de 4 tenían como antecedente patológico hipertensión arterial.

ANEXOS

HOJA DE RECOLECCION DE DATOS

HOJA DE RECOLECCION DE DATOS

EXPEDIENTE

EDAD

MENARCA

GESTAS

PARA

INICIO DE VIDA SEXUAL

ACTIVA

NUMERO DE PAREJAS

SEXUALES

METODO ANTICONCEPTIVO

**DIAGNOSTICO DE
PAPANICOLAU**

**TERAPIA DE REMPLAZO
HORMONAL**

OBESIDAD

HIPERTENSION

DIABETES MELLITUS

**SINDROME DE OVARIOS
POLIQUISTICOS**

ENDOMETRIO (MM)

HEMOGLOBINA

DOLOR

CANTIDAD SANGRADO

GRAFICAS

FACTORES DE RIESGO

PROMEDIO	MAXIMA	MINIMA	MEDIA
Menarca	17	46	57
Gestas	12	1	6.4
Para	11	1	5.7
IVSA*	32	15	19.8

NPS *	3	1	1.2
MAC *	DIU 1	SCB 14	Ninguno
Diagnostico histopatológico	Negativo 27	LIEBG 2	
THR*	Con 2	Sin 2	
Obesidad	Si 6	No 23	
HTA *	Si 15	No 14	
DM*	Si 5	No 24	
SOP*	Si 0	No 29	
Endometrio (mm)	40	1	26
Hemoglobina	16.2 mg/dl	8 mg/dl	14.8 mg/dl
Dolor	No 20	4 leve 4 moderado	1 intenso
Cantidad	6 abundante	Moderado 9	14 escaso

--	--	--	--

Tabla 1 Factores. *IVSA: Inicio de vida sexual activa, * NPS: Numero de pareja sexuales, * MAC: Método anticonceptivo, *THR: Terapia hormonal de remplazo, * HTA: Hipertensión arterial, *DM: Diabetes Mellitus, * SOP: Síndrome de Ovarios poliquisticos.

BIBLIOGRAFIA

1. **Batchmann G A., Et. Al.** *Menopausia Guia Practica para el medico.*The North America Menopause Society. 2008:9.
2. **Symonds I.** *Ultrasound, hysteroscopy and endometrial biopsy in the investigation of endometrial cancer.* 3, 2001, Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.2001; 3(15): 381-91.
3. **Garg R, Del Carmen M.** *Endometrial hyperplasia: diagnosis and management.* Postgraduate obstet gynecol. 2005;1(25):1.
4. **Huert WG.** *Postreproductive Gynecology. Meeting the present and future needs of women.*Am J Obstet Gynecol. 1996; 2 (175): 243-7.
5. **Berek JS, Adashi E, Hillard PA.** *Ginecologia de Novak* McGrawHill.1996; :981-1057.
6. **Knobil E, Yen SS.** *The advent of menopause. Science.* 1996; 5284(274):1820.
7. **Wise PM, Krajnak KM, Kashon ML.** *Menopause the aging of the multiple pacemakers.*Science. 1996; 5271, 1996(273): 67-70.
8. **Archer DF, Seltman KM, Wilbon WW, Walter W.***Endometrial morphology in asymptomatic postmenopausal women.* AM J Obstet Gynecol.1991; 65:317-22.

9. **Ruiz Moreno JA, Herrera AR, Neri Ruiz ES.** *Etiologia de sangrado postmenopausico.* Ginec Obst Mex. 1980; 285 (48):5-10.
10. **Smith-Bindman R, Weiss E, Feidstein V.** *How thick is too thick? When endometrial thickness should prompt biopsy in postmenopausal women without vaginal bleeding.* Ultrasound Obstet Gynecol. 2004; 5: 558-65.
11. **Pasrija S, Trivedi S, Narula M.** *Prospective study of saline infusion sonohysterography in evaluation of perimenopausal and postmenopausal women with abnormal uterine bleeding.* Obstet Gynaecol. 2004; 1(30):27-33.
12. **Krampt E, Bourne T, Hurlen-Solbakken H, Istre O.** *Transvaginal ultrasonography sonohysterography and operative hysteroscopy for the evaluation of abnormal uterine bleeding.* Acta Obstet Gynecol Scand. 2001; 80: 616-622.
13. **Arsian M, Erdem M, Yazini G, Himmetoglu O, Gursoy R.** *Transvaginal color doppler ultrasonography for prediction of pre-cancerous endometrial lesions.* Int J Gynecol Obstet. 2003; 80; 299-306.
14. **Manfre R, Gui B, Maresca G, Fanfani F, Bonomo L.** *Endometrial cancer: magnetic resonance imaging.* Abdominal Imaging. 2005; 80:626-36.

15. **Dijkhuizen F, Mol B, Brojmann H.** *The accuracy of endometrial sampling in the diagnosis of patients with endometrial carcinoma and hyperplasia. A metanalysis.* Cancer. 2000; 89:1765-72.
16. **Critchley H, Warner P, Lee A, Brechin S, Guise J, Graham B.** *Evaluation of abnormal uterine bleeding :comparison of three outpatient procedures within cohorts defined by age and menopausal status.* Health Technol Asses, 2004; 34(8): 1-158.
17. **Ferry J, Farnsworth A, Webster M, Wren B.** *The efficacy of endometrial biopsy in detecting endometrial cancer.* J Obstet Gynaecol. 1993; 33: 76-8.
18. **Farrel T, Jones N, Owen P, Baird A.** *The significance of an insufficient Pipelle sample in the investigation of menopausal bleeding.* Acta Obstet Gynecol Scand. 1991; 78:810-812.
19. **Hatasaka H.** *The evaluation of abnormal uterine bleeding.* Clin Obstet Gynecol. 2005; 2(48):258-273.
20. **Al-Kamil R.** *Clinical effectiveness of hysteroscopy in abnormal uterine bleeding.* J Obstet Gynaecol.2001; 6(21):614-6.
21. **Jacobi C, Trimpos J, Jansena F, Van Dongen H, de Kroon C.** *Diagnostic hysteroscopy in abnormal uterine bleeding:a systematic review and meta-analysis.* Br J Obstet Gynecol. 2007; 114:664-75.
22. **Lalchandani S, Phillips K.** *Evaluation of endometrial cavity-investigation options.* Rev Gynaecol Pract. 2003; 3:165-70.

23. **Feldman S, Berkowitz RS.** *Cost-effectiveness of strategies to evaluate postmenopausal bleeding* . Obstet Gynecol. 1993; 81:968-75.
24. **Ahued JR, Morales C, Rizo J.** *Experiencia clinica de un nuevo sistema de succion para legrado uterino.*Ginec Obst. 1978; 43:260-64.
25. **Rocha CF, Chacon IJ, Amaro PR.** *Aspiacion manual endouterina con jeringa de Karmann, estudio multicentrico en Sonora-Sinaloa.* Ginec Obst Mex. 1996; 64: 97-104.
26. **Karmann H, Potts M.** *Very early abortion using a syringe a vacuum source.* Lancet; 1972; 1:1051-1052.
27. **Andersen ES.** *Stage II endometrial carcinoma: prognostic factors and the results of treatment.* Gynecol Oncol.1990; 38:220.
28. **Brinton LA, Berman ML, Mortel R, et.al.** *Reproductive menstrual, and medical factors for endometrial cancer; results from case-control study.* Am J Obstet Gynecol. 1992; 167:1317.
29. **Barakat RB, Wong G, Curtin JP, et.al.** *Tamoxifen use in breast cancer patients who subsequently develop corpus cancer is not associated with a higher incidence of adverse histological features* .Gynecol Oncol.1994; 55:164.
30. **Antunes CMF, Stolley PD, Rosenshein N.B, et.al.** *Endometrial cancer and estrogen use: report of a large cancer-control study.* N Engl J Med. 1979; 30:9.

31. **Behbakht K, Yordan EL, Casey C, et.al.** *Prognostic indicators of survival in advanced endometrial cancer.* *Gynecol Oncol.* 1994; 55:363.
32. **Batchaman GA and et.al** *Menopausia. Guia Practica para el medico.* The North America Menopause Society. 2008; 9.
33. **Garg R, Del Carmen M.** *Endometrial Hyperplasia: Diagnosis and Management.* *Postgraduate Obstet Gynecol.* 2005; 125:1