

ARTÍCULOS DE INVESTIGACIÓN

Indicadores de calidad clínica de la biopsia obtenida por legrado uterino para el diagnóstico de patología endometrial maligna

Sócrates Aedo M.¹, Cristina Iribarra A.¹, Domingo Laiz R.², José Lira S.², Jaime Corvalán A.², José Rubio L.², Ítalo Campodónico G.¹, Fancy Gaete V.³, Gonzalo Rubio S.⁴.

RESUMEN

Objetivos: Determinar los indicadores de utilidad clínica de la biopsia endometrial por dilatación y curetaje uterino (D&C) para el diagnóstico de cáncer endometrial (CE).

Material y método: En 63 mujeres para la presencia de CE se compara el resultado histológico endometrial suficiente y sin atipias obtenido por D&C respecto al obtenido por histerectomía.

Resultados: Para el diagnóstico de CE, la BE por D&C presenta una sensibilidad de 92,3% [CI 95%: 54% a 99,2%], especificidad de 98,2% [CI 95%: 90,7% a 99,7%], razón de verosimilitud positiva de 52,6 [CI 95%: 7,5 a 371,8], razón de verosimilitud negativa de 0,08 [CI 95%: 0,01 a 1,12] y exactitud de 97,6% [CI 95%: 90,4% a 99,5%].

Conclusión: La BE con histología endometrial suficiente y sin atipias obtenida por D&C, presenta indicadores de utilidad clínica aceptables para el diagnóstico de CE.

Palabras clave: Biopsia, dilatación, curetaje, metrorragia, menopausia, cáncer endometrial.

SUMMARY

Objectives: Identify indicators of clinical utility of endometrial biopsy for uterine dilation and curettage (D&C) for the diagnosis of endometrial cancer (EC).

Material and Methods: In 63 women for the presence of EC compares the result endometrial histology and without sufficient atypias obtained by D&C compared to that obtained by hysterectomy.

Results: For the diagnosis of EC, the BE by Pipelle de Cornier showed sensitivity of 92.3% [CI 95%: 54% to 99.2%], specificity of 98.2% [CI 95%: 90.7% to 99.7%], Likelihood ratio positive 52.6 [CI 95%: 7.5 to 371.8], Likelihood ratio negative 0.08 [CI 95%: 0.01 to 1.12] and accuracy of 97.6% [CI 95% 90.4% 99.5%].

Conclusion: BE with endometrial histology and without sufficient atypias obtained by D&C presents acceptable indicators of clinical usefulness for EC diagnosis

Keywords: Biopsy, dilate, curettage, metrorrhagia, menopause, endometrial cancer.

¹ Departamento de Obstetricia y Ginecología. Facultad de Medicina. Campus Oriente. Universidad de Chile. Hospital Dr. Luis Tisné Brousse.

² Unidad de Ginecología, Servicio de Obstetricia y Ginecología. Hospital Dr. Luis Tisné Brousse.

³ Servicio de Anatomía Patológica, Hospital Dr. Luis Tisné Brousse.

⁴ Interno Medicina, Universidad de Santiago de Chile.

INTRODUCCIÓN

El cáncer endometrial es una patología prevalente, cuyo principal síntoma lo constituye el sangrado uterino anómalo (SUA)^{1,2} contemplándose la biopsia endometrial para su diagnóstico^{3,4}.

Tradicionalmente el método estándar para obtener muestras para el estudio histológico del endometrio ha sido la dilatación del cérvix y curetaje (D&C) de la cavidad uterina³⁻⁵. No obstante carecemos de estudios actualizados en nuestro medio que nos ratifiquen lo enunciado, debiendo considerar dicho procedimiento como enmascarado para la obtención de la muestra endometrial, lo que podría influir en probabilidad de encontrar cáncer endometrial⁶.

Con el objeto de determinar los indicadores de calidad clínica diagnóstica del legrado uterino para el cáncer endometrial en nuestro medio, es que hemos realizado el presente estudio, en el que se comparan las biopsias obtenidas por D&C respecto a las obtenidas mediante la histerectomía.

MATERIAL Y MÉTODO

Se realiza estudio observacional y retrospectivo, en que a partir de 3.873 histerectomías realizadas en el Servicio de Obstetricia y Ginecología del Hospital Dr. Luis Tisné Brousse, entre agosto de 2003 a marzo de 2007, se seleccionan 72 mujeres con antecedentes de biopsia endometrial por D&C.

Los legrados fueron realizados bajo anestesia general, efectuando dilatación del cérvix seguido por curetaje uterino para así obtener el espécimen endometrial. Así las muestras obtenidas por D&C e histerectomía, fueron almacenadas en formalina al 10% y procesadas en el Servicio de Anatomía Patológica del Hospital Dr. Luis Tisné B. Los informes de los procedimientos de D&C son clasificados de acuerdo a los criterios del *Endometrial Collaborative Group*⁷⁻⁹ en patología benigna (presencia de histología endometrial sin criterios para atipia endometrial y adenocarcinoma endometrial), patología maligna (cumple criterios para adenocarcinoma endometrial), atipia (cumple criterios para considerar biopsia con atipias endometriales) y biopsia insuficientes (incluye aquellas legrados en que se describe escaso material endometrial para un adecuado estudio histológico o existencia sólo de elementos epiteliales sin estroma de relación).

Considerando que la histerectomía sería el *gold standard* para adenocarcinoma endometrial³⁻⁵; dichos informes histológicos son clasificados si hay presencia de características patológicas de neoplasia

endometrial en malignos, en cambio si no las hay son considerados benignos. Cabe destacar que en aquellos casos en que existe el diagnóstico de atipia endometrial, se revisa nuevamente por patólogo dichas muestras reclasificando estos casos como benignos cuando no se encuentra criterios histológicos de neoplasia endometrial.

Para cada caso se registra edad, tiempo (días) entre la biopsia endometrial por D&C e histerectomía (tiempo curetaje-histerectomía), histología endometrial en la muestra obtenida por D&C (insuficiente, benigna, maligna y atipia) e histología endometrial para útero en aquellas con histerectomía (benigna y maligna). En aquellos casos en que el D&C estaba repetido para una paciente determinada, se considera como válido el último legrado uterino a la histerectomía.

Toda la información antes señalada fue ingresada a Excel 2007, realizando su análisis estadístico con Stata 9.2.

Considerando el nivel de medición, recorrido y distribución de las variables registradas, se procedió a determinar los estadígrafos de tendencia central con sus respectivos intervalos de confianza permitiendo así describir la muestra seleccionada¹⁰.

Los legrados uterinos considerados suficientes y sin atipia con la categoría excluyente (benigna o maligna) se proceden a comparar con las histerectomías (benigno o maligno) en forma total y estratificada por grupo de edad (menores de 55 años y 55 y más años); determinando así los indicadores de calidad clínica por estrato etario y total de dicho procedimiento para el cáncer endometrial¹¹⁻¹⁴.

Para cada uno de los grupos obtenidos en la clasificación anterior (verdaderos positivos, falsos negativos, verdaderos negativos y falsos positivos) se determina el porcentaje de sujetos con tiempo curetaje-histerectomía mayor a 120 días.

RESULTADOS

Del total de 72 mujeres seleccionadas en el período estudiado, 69 pacientes (95,8% [CI 95%: 88,5% a 98,6%]) presentaban sólo una D&C, en cambio 3 presentaban 2 ó 3 D&C (4,2% [CI 95%: 1,4 a 11,6%]).

Respecto a la edad, las menores de 55 años son un total de 62 casos representando el 86,1% [CI 95%: 76,3 a 92,3%] de la muestra estudiada. El tiempo, curetaje-histerectomía presenta ausencia de distribución normal (Shapiro-Wilk $p < 0,001$), con media de 199,9 días y mediana de 101,5 días.

Del total del grupo seleccionado, se excluyeron 4 registros (5,6% [CI 95%: 2,2% a 13,4%]) debido a que

las biopsias endometriales fueron consideradas insuficientes. De acuerdo a la Tabla 1 el porcentaje de biopsias insuficientes no presenta diferencias significativas en ambos grupos ($p = 0,09$) (Fisher).

Considerando sólo el grupo de biopsias suficientes ($n = 68$) se excluyeron 5 biopsias endometriales (7,4% [3,2% a 16,1%]) por presentar categoría de atipia. Como se observa en la Tabla 1 no hay diferencias para la presencia de atipias según el grupo etario estudiado (Fisher $p = 0,102$). La frecuencia observada de adenocarcinoma en las histerectomías de aquellas biopsias endometriales atípicas, fue de 0% [CI 95%: 0% a 43,5%] sin diferencias por grupo etario.

Para aquellos casos con biopsia endometriales por D&C consideradas suficientes y sin atipias ($n = 63$), se caracterizan los indicadores de utilidad clínica de la biopsia endometrial ambulatoria por Pipelle de Cornier para cáncer de endometrio respecto a la histerectomía sin encontrar diferencias significativas al examinar la distribución por grupos etarios (Tabla 2).

Se observó 31 casos en los cuales la variable tiempo legrado-histerectomía fue mayor de 120 días, lo que correspondió a 93,2% de verdaderos positivos, 3,2% de verdaderos negativos y 3,2% de falsos positivos.

DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES

La presencia de atrofia endometrial y dificultades técnicas en el grupo de mujeres de 55 y más años podrían explicar la tendencia a presentar un mayor porcentaje de biopsias insuficientes en este grupo; no logrando significancia estadística debido posiblemente al efecto del tamaño de la muestra estudiado.

Al comparar los intervalos de confianza para las de biopsias insuficientes totales obtenidas por D&C (5,6% [CI 95%: 2,2% a 13,4%]) respecto de las obtenidas por Pipelle de Cornier (14,7% [CI 95%: 11,3% a 18,9%])^{15,17} no observamos diferencias significativas, lo cual plantea la efectividad de la aspiración endometrial al obtener la biopsia endometrial por este método.

La validez de una prueba diagnóstica se mide habitualmente a través de la sensibilidad, especificidad y razones de verosimilitud. En general estos estimadores no dependen de la prevalencia de la patología¹¹⁻¹⁴ por tanto es importante recalcar que, pese a que se ha estudiado una muestra seleccionada de histerectomizadas por patología ginecológica, esto no resta validez a las afirmaciones que se harán en torno al uso de la BE por D&C en el diagnóstico de cáncer endometrial.

Tabla 1. Distribución porcentual de biopsia endometrial con dilatación cervical y curetaje uterino (D&C) en 72 mujeres que posteriormente se realizan histerectomía según presencia de biopsias insuficientes y grupo etario y total. Servicio de Obstetricia y Ginecología Hospital Dr. Luis Tisné B., desde agosto de 2002 a marzo 2007

Tipo de biopsia endometrial por D & C	Grupo etario		Total grupo estudiado
	Menos de 55 años	55 y más años	
Número de casos totales de biopsias con histerectomía seleccionado (n)	62	10	72
Biopsias endometriales por D&C consideradas insuficientes			
n / total biopsias totales por grupo etario (%)	2/62 (3,2%)	2/10 (20%)	4/72 (5,6%)
[Intervalo de confianza 95%]	[0,9% a 11%]	[5,7% a 50,9%]	[2,2% a 13,4%]
Biopsias endometriales por D&C consideradas suficientes pero atípicas			
n / total biopsias suficientes por grupo etario(%)	3/60(5%)	2/8(25%)	5/68(7,4%)
[Intervalo de confianza 95%]	[1,7% a 13,7%]	[7,2% a 59,1%]	[3,2% a 16,1%]
Biopsias endometriales por D&C consideradas suficientes y no atípicas			
n / total de biopsias consideradas suficientes y no atípicas (%)	57/63(90,5%)	6/63(9,5%)	63/63(100%)
[Intervalo de confianza 95%]	[80,7% a 95,6%]	[4,4% a 19,3%]	

Tabla 2. Indicadores clínicos de la biopsia endometrial obtenida por dilatación y curetaje (D&C) (biopsias suficientes y sin atipias) en 72 mujeres en que se compara dicho procedimiento con la histerectomía en el Servicio de Obstetricia y Ginecología Hospital Dr. Luis Tisné B., desde agosto de 2002 a marzo 2007

Indicador clínico de la biopsia endometrial obtenida por D & C	Menos de 55 años n=57	55 y más años n=6	Total grupo n=63
Sensibilidad	85,7%	85,7%	92,3%
[Intervalo de confianza 95%]	35,6% a 98,5%	35,6% a 98,5%	54% a 99,2%
Especificidad	98,1%	85,7%	98,2%
	90,2% a 99,7%	35,6% a 98,5%	90,7% a 99,7%
Índice youden	0,8	0,7	0,9
Razón verosimilitud positiva	46,29	6	52,62
Likelihood ratio (+)	6,34 a 338,03	0,44 a 80,92	7,45 a 371,81
[Intervalo de confianza 95%]			
Razón verosimilitud negativa	0,15	0,17	0,08
Likelihood ratio (-)	0,01 a 1,9	0,01 a 2,25	0,01 a 1,12
[Intervalo de confianza 95%]			
Exactitud	97,4%	85,7%	97,6%
[Intervalo de confianza 95%]	89,5% a 99,4%	48,7% a 97,4%	90,4% a 99,5%

Por otro lado, como el objeto del presente estudio es conocer los indicadores de validez para la BE por D&C en relación al cáncer de endometrio, es por esto que se ha utilizado la histología endometrial obtenida por histerectomía como prueba gold standard de cáncer de endometrio³⁻⁵.

Una de las discusiones que es posible plantear es la exclusión que se ha hecho de aquellos casos con biopsias endometriales atípicas. La interpretación y manejo médico de las atipias endometriales es diferente que si la biopsia nos indica benignidad, pues sin lugar a dudas la presencia de este resultado se asocia en porcentajes sobre el 30% a la presencia de adenocarcinoma endometrial^{4,15,17}, lo que no difiere significativamente con lo observado en esta comunicación (0% [CI 95%: 0 a 43,5%]). Todos los métodos para el estudio de indicadores de calidad diagnóstica se basan en la suposición de que la enfermedad o el diagnóstico se considera mutuamente excluyente, e incluye el diagnóstico real determinado con la prueba gold standard¹¹⁻¹⁴. Y he aquí el problema: el resultado de atipia en la biopsia endometrial obtenida por D&C no es excluyente de la presencia de adenocarcinoma endometrial por tanto hemos considerado que el modelo matemático propuesto para el análisis de la información no permite su uso, pues se introducen distorsiones que alteran los resultados.

Uno de los sesgos de nuestro estudio es su naturaleza observacional, lo cual en el caso de los falsos negativos pudiera ser un inconveniente, no obstante ello no se observaron casos en tal categoría.

Los indicadores de utilidad clínica de la BEA por Pipelle de Cornier [sensibilidad, especificidad, razón de verosimilitud (positiva y negativa) y exactitud] observados en nuestro estudio presentan intervalos de confianza que muestran similitud con otros estudios en la materia sin diferencias según el grupo etario estudiado^{3-6,15-18}. En otras palabras nuestras observaciones apuntan a que la biopsia endometrial obtenida por D&C es similar al gold standard para cáncer de endometrio (histerectomía) cuestión que sería válida tanto para el grupo de mujeres menores de 55 años como para el grupo de mujeres de 55 y más años.

Por lo antes expuesto podemos concluir que la BE con histología endometrial suficiente y sin atipias obtenida por D&C es un método en que se observan indicadores de utilidad clínica aceptables para el diagnóstico de cáncer endometrial.

REFERENCIAS

1. VAN DOORN HC, OPMEER BC, JITZE DUK M, KRUITWAGEN RF, DIJKHUIZEN FP, MOL BW. The relation between age, time since menopause, and endometrial cancer in women with postmenopausal bleeding. *Int J Gynecol Cancer* 2007; 17(5): 1118-23.
2. AEDO S, BARRIOS P, MORA I, PORCILE A, SAAVEDRA M, CORTÉS J, CAMPODÓNICO I. Incidencia de cáncer endometrial en mujeres menopáusicas con sospecha clínica de patología en el endometrio. *Rev Obstet Ginecol Hosp Dr. Luis Tisné Brousse* 2008; 3(1): 9-14.
3. COOPER J, ERIKSON M. Endometrial sampling techniques in the diagnosis of abnormal uterine bleeding. *Obstet Gynecol Clin North Amer* 2000; 27: 235-45.
4. LURAIN J. Cáncer uterino. En: Berek J, Adashi E, Hillard, ed. *Ginecología de Novak*. Ciudad de México: Editorial Mc Graw Hill Interamericana, 1997; 1057-110.
5. SAMSON SL, GILMOUR D. Who need an endometrial biopsy? *Can Fam Physician* 2002; 48: 885-7.
6. STOCK RJ, KANBOUR L. A pre hysterectomy curettage. *Obstet Gynecol* 1975; 45: 537-41.
7. BERGERON C, NOGALES F, MASSEROLI M, ABELER V, DUVILLARD, MULLER- HOLZNER E, PICKARTZ H, WELLS M. A multicentric European study testing the reproducibility of the WHO classification of endometrial hyperplasia with a proposal of a simplified working classification for biopsy and curettage specimens. *Am J Surg Pathol* 1999; 23: 1102-8.
8. MUTTER GL. Endometrial intraepithelial neoplasia (EIN): will it bring order to chaos? The Endometrial Collaborative Group. *Gynecol Oncol* 2000; 76: 287.
9. McCLUGGAGE WG. My approach to the interpretation of endometrial biopsies and curettings. *Journal of Clinical Pathology* 2006; 59(8): 801-12.
10. MARTÍNEZ M, IRALA J. Intervalos de confianza y contraste de hipótesis. En: Martínez M, Sánchez A, Faulin J, eds. *Bioestadística amigable*. España: Editorial Díaz de Santos, 2006; 155-209.
11. MOLINERO L. Valoración de pruebas diagnósticas. Asociación de la Sociedad Española de Hipertensión. Liga española para la lucha contra la hipertensión arterial, 2002. Disponible en: www.seh-lelha.org/pdiagnos.htm (Consultado el 24 de diciembre de 2007).
12. SÁNCHEZ A, MARTÍNEZ M, PALMA S. Análisis de la concordancia. En: Martínez M, Sánchez A, Faulin J, eds. *Bioestadística amigable*. España: Editorial Díaz de Santos, 2006; 1821-51.
13. DAWSON B, TRAPP R. Métodos de medicina basada en evidencias y análisis de decisión. En Dawson B, Trapp R, eds. *Bioestadística médica*. México: Editorial: El Manual Moderno, 2005; 275-301.
14. FLETCHER R, FLETCHER S. Diagnóstico. En: Fletcher R, Fletcher S, eds. *Epidemiología Clínica*. Barcelona: Editorial Wolters Kluwe Health España, S.A., Lippincott & Wilkins, 2004; 39-63.
15. AEDO S, IRRIBARRA C, LAIZ D, LIRA J, CORVALÁN J, RUBIO J, ET AL. Indicadores de calidad clínica de la biopsia endometrial ambulatoria para el diagnóstico de patología endometrial maligna. *Rev Obstet Ginecol Hosp Dr. Luis Tisné Brousse* 2008; Vol 3 (2): 93-98.
16. GREENWOOD SM, WRIGHT DJ. Evaluation of the office endometrial biopsy in the detection of endometrial carcinoma and atypical hyperplasia. *Cancer* 1979; 43(4): 1474-8.
17. DIJKHUIZEN FP, MOL BW, BRÖLMANN HA, HEINTZ AP. The accuracy of endometrial sampling in the diagnosis of patients with endometrial carcinoma and hyperplasia: a meta-analysis. *Cancer* 2000; 89(8): 1765-72.
18. SEAMARK CJ. Endometrial sampling in general practice. *Br J Gen Pract* 1998; 48: 1597-8.