

ARTÍCULO DE INVESTIGACIÓN

---

## Valor del grosor endometrial ultrasonográfico dado la edad y metrorragia en el diagnóstico de cáncer de endometrio

Sócrates Aedo M<sup>1</sup>, Clemente Arab E<sup>1</sup>, José Lira S<sup>2</sup>, José Rubio L<sup>2</sup>, Fabio Cano A<sup>1</sup>, Carla Berríos L<sup>3</sup>, Paula León V<sup>3</sup>.

### RESUMEN

*Objetivos:* Describir el aporte del grosor endometrial medido por ultrasonografía transvaginal (GEUSTV) en el diagnóstico de cáncer de endometrio (CE) en mujeres con metrorragia de la posmenopausia en presencia del factor edad.

*Material y método:* Entre marzo de 2003 y agosto de 2004 se reclutaron 54 mujeres mayores de 54 años, que consultaron por metrorragia y en las que se registró variables biomédicas. Por medio de la regresión logística y utilizando como variable dependiente la presencia de CE se estiman 2 modelos, uno en que se incorpora la edad y otro que incorpora la edad y GEUSTV como variables independientes.

*Resultados:* En la comparación de los modelos no se observan diferencias significativas en Test de Hosmer-Lemeshow, test de razón de verosimilitud y áreas curvas ROC.

*Conclusión:* El GEUSTV no aporta mayor información que la edad por sí sola en el diagnóstico de patología endometrial maligna en pacientes posmenopáusicas con metrorragia.

**Palabras clave:** Edad, metrorragia, menopausia, cáncer de endometrio.

### SUMMARY

*Objectives:* To describe the contribution of endometrial thickness measured by transvaginal ultrasonography (GEUSTV) in the diagnosis of endometrial cancer (EC) in women with postmenopausal metrorrhagia in the presence of the age factor.

*Methods:* Between March 2003 and August 2004 were recruited 54 women over 54 years, who consulted for metrorrhagia and in which biomedical variables were recorded. By means of logistic regression using as dependent variable and the presence of EC are estimated 2 models, one that incorporates the age and one that incorporates age and GEUSTV as independent variables.

*Results:* In comparing the models are not significant differences in Hosmer-Lemeshow test, likelihood ratio test and ROC areas.

*Conclusion:* GEUSTV provide no more information than age alone in the diagnosis of malignant endometrial pathology in postmenopausal patients with metrorrhagia.

**Key words:** Age, metrorrhagia, menopause, endometrial cancer.

---

<sup>1</sup> Servicio de Obstetricia y Ginecología, Hospital Dr. Luis Tisné Brousse. Departamento de Obstetricia y Ginecología, Facultad de Medicina, Campus Oriente, Universidad de Chile.

<sup>2</sup> Unidad de Ginecología, Servicio de Obstetricia y Ginecología, Hospital Dr. Luis Tisné Brousse.

<sup>3</sup> Internas de Medicina. Facultad de Medicina, Campus Oriente, Universidad de Chile.

E mail: saedo@vtr.net

INTRODUCCIÓN

Toda mujer que presenta metrorragia después de la menopausia debe ser estudiada para patología endometrial, en especial para cáncer de endometrio<sup>1,2</sup>. Dentro de los métodos de estudio, la histopatología endometrial obtenida de diferentes formas es el *gold standard* para el diagnóstico<sup>3-8</sup>.

Se ha observado que la edad y el grosor endometrial medido por ultrasonografía transvaginal (GEUSTV) serían indicadores de utilidad en el diagnóstico de CE<sup>9-19</sup>. El uso del GEUSTV involucra costos en su realización por lo que se desea medir el aporte de este método en el diagnóstico de CE en la mujer con metrorragia de la posmenopausia, en virtud de que el factor edad es conocido en cada paciente.

MATERIAL Y MÉTODO

En nuestra población consultante (Unidad de Climaterio y Ginecología Endocrinológica del Servicio de Obstetricia y Ginecología del Hospital Dr. Luis Tisné Brousse - CRS Cordillera Oriente), entre marzo de 2003 y agosto de 2004, en forma prospectiva se reclutaron 54 mujeres mayores de 54 años de edad que consultaron por metrorragia y en las que se realizó una ultrasonografía ginecológica transvaginal (transductor transvaginal de 7,5 MHz) sin imagen sospechosa de patología endometrial (pólipo, colección y/o metaplasia endometrial).

Para cada una de las mujeres se registraron las siguientes variables: edad, índice de masa corporal (IMC = peso/talla<sup>2</sup>), edad de la menopausia, presen-

cia y tiempo duración de la metrorragia, hipertensión arterial crónica (definida como presión arterial mayor o igual a sistólica/diastólica =140/90 mm Hg y/o uso de fármacos antihipertensivos), diabetes mellitus (definido como glicemia en ayunas mayor o igual a 7 nmol/l en dos tomas o prueba de sobrecarga de glucosa de 75 gramos mayor o igual de 11,1 nmol/l a las 2 horas y/o tratamiento con hipoglicemiantes)<sup>20</sup>, uso reciente de terapia hormonal (se consideraron aquellas mujeres que en el momento de la metrorragia estaban usando preparados con estrógenos, tibolona y/o fitoestrógenos), uso actual de tamoxifeno y GEUSTV.

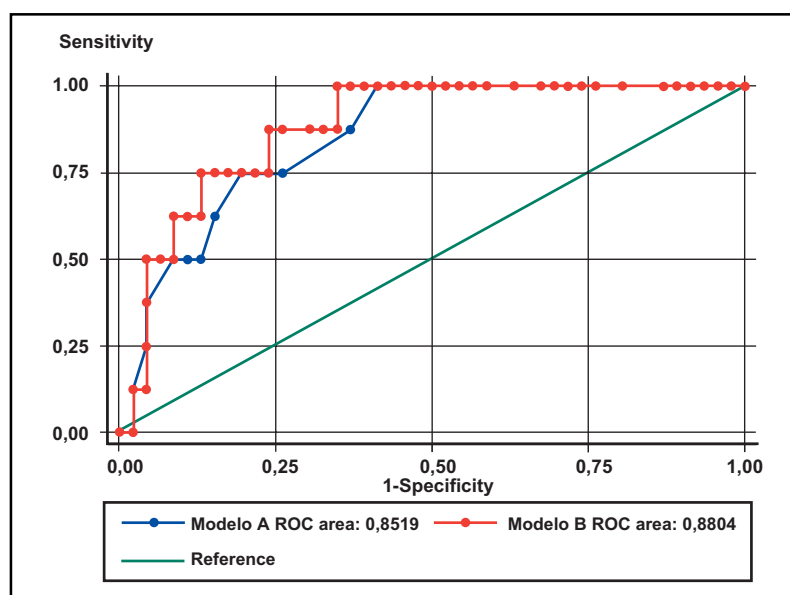
En el seguimiento de cada paciente, se consignó el resultado de la histología endometrial obtenido por biopsia Pipelle o histeroscopia y/o histerectomía. Dicho resultado fue clasificado de acuerdo a los criterios del *Endometrial Collaborative Group* en patología benigna<sup>21-23</sup> (presencia de histología endometrial sin criterios para atipia endometrial y patología endometrial neoplásica) y patología maligna.

Toda la información antes señalada fue analizada usando Stata 11.0.

Considerando el nivel de medición, recorrido y distribución de las variables registradas, se procedió a determinar los estadígrafos de tendencia central para cada variable<sup>24</sup>.

A partir de considerar como variable dependiente la presencia de patología endometrial maligna se estiman dos modelos de regresión logística<sup>25-29</sup> de acuerdo al tipo de variable independiente (Figura 1). Para valorar el aporte del modelo que incorpora la edad y GEUSTV respecto del modelo con solo la edad se efectúa: test de razón de verosimilitudes, test

Figura 1. Gráfico con curva ROC en que se compara modelos logit A y B (Tabla 2) para el diagnóstico histológico de patología endometrial maligna, en 54 mujeres consultantes por metrorragia posmenopáusica en la Unidad de Climaterio y Ginecología Endocrinológica del Servicio de Obstetricia y Ginecología Hospital Dr. Luis Tisné Brousse - Centro Referencia Salud Cordillera Oriente, desde marzo 2003 a agosto de 2004 (modelo A incluye edad; modelo B incluye edad y grosor endometrial medido por ultrasonografía transvaginal).



de Hosmer-Lemeshow y comparación de curvas ROC (*Receiver Operating Characteristic*) no paramétrica de resultados predichos para cada modelo<sup>26-32</sup>.

RESULTADOS

Del total de la muestra se obtuvo la presencia de patología endometrial maligna en 8 casos (14,8% [CI 95%: 8 a 27]). En 7 casos la histología correspondió a adenocarcinoma endometrial (87,5% [CI 95%: 51 a 99,9]) y un caso (12,5% [CI 95%: 0,1 a 49]) a carcinoma seroso.

En la Tabla 1 se observan las características de la muestra total y según presencia de patología endometrial maligna, destacando diferencias significativas (*p*-valor <0,01) para la variable edad y GEUSTV.

En la Tabla 2 se observan el modelo A (incluye edad) y el modelo B (incluye edad y GEUSTV), en ambos casos el test de Hosmer-Lemeshow así como el test de razón de verosimilitud presentan valores p mayores de 0,6 y llama la atención p valor 0,635 en el coeficiente beta de modelo B (GEUSTV). Las áreas curvas ROC (Figura 1 y Tabla 3) presentan diferencias con p =0,06. En la Tabla 4 se observan las probabilidades predichas por el modelo que

**Tabla 1. Comparación de características clínicas en 54 mujeres menopáusicas con metrorragia según la presencia de malignidad en estudio histológico. Unidad de Climaterio y Ginecología Endocrinológica del Servicio de Obstetricia y Ginecología Hospital Dr. Luis Tisné Brousse - Centro Referencia Salud Cordillera Oriente desde marzo 2003 a agosto de 2004**

Característica	Sin presencia patología endometrial maligna n =46	Presencia patología endometrial maligna n =8	<i>p</i> -valor a dos colas compara según presencia malignidad endometrial
Edad (años) mediana	59,5	71	0,0016*
IMC media	31,3	31,5	0,9239**
Edad menopausia media	50	48,5	0,3490*
Duración metrorragia (meses) mediana	2	6,5	0,4937*
Hipertensión arterial crónica proporción	63%	75%	0,5134***
Diabetes mellitus proporción	9%	0%	0,4069***
Uso actual de TH proporción	52,2%	25%	0,1557***
Uso de tamoxifeno proporción	2,1%	0%	0,6738***
Grosor endometrial mediana	6	12	0,0018*

En variable grosor endometrial, edad y edad menopausia hay distribución sesgada por tanto se estima mediana. En variable índice masa corporal (IMC) hay distribución normal (Shapiro-Wilk p >0,15) y se estima media. \*Prueba de Mann-Whitney. \*\*Prueba T para media con comprobación previa de variancias iguales. \*\*\*Prueba T para proporciones.

**Tabla 2. Modelos de regresión logit estimados en 54 mujeres con metrorragia después de la menopausia con variable dependiente presencia de patología endometrial maligna. Unidad de Climaterio y Ginecología Endocrinológica del Servicio de Obstetricia y Ginecología Hospital Dr. Luis Tisné Brousse - Centro Referencia Salud Cordillera Oriente desde marzo 2003 a agosto de 2004**

Tipo modelo	Modelo logit	Odds ratio (OR)	Bondad de ajuste Hosmer-Lemeshow (p valor)
A	Ln (OR) = -12*+0,16 α*	Edad =1,2 [CI 95%: 1,05 a 1,3]	0,8545
B	Ln (OR) = -11,4* +0,14 α *+0,03 β**	Edad =1,2 [CI 95%: 1,01 a 1,3] GEUSTV =1,03 [CI95%: 0,9 a 1,19]	0,6777

Ln (OR) corresponde al *Odds ratio* de variable respuesta (presencia de patología endometrial maligna), α =edad, β =grosor endometrial por ultrasonografía transvaginal (GEUSTV).

Test de Wald coeficientes \*p-valor <0,05 \*\*p-valor = 0,635 coeficiente GEUSTV.

Test razón verosimilitud Modelo A y B tiene p-valor= 0,6333.

**Tabla 3. Áreas curvas ROC con sus respectivos intervalos de confianza en que se compara modelos logit A y B (Tabla 2) para el diagnóstico histológico de patología endometrial maligna, en 54 mujeres posmenopáusicas consultantes por metrorragia en la Unidad de Climaterio y Ginecología Endocrinológica del Servicio de Obstetricia y Ginecología Hospital del Salvador - Centro Referencia Salud Cordillera Oriente, desde marzo 2003 a agosto de 2004 (\*grosor endometrial medido por ultrasonografía ginecológica transvaginal)**

Modelo logit	Variables independientes	Área ROC	Error estándar	Intervalo de confianza al 95% (distribución asintótica normal)
A	Edad	0,8519	0,0603	0,73 a 0,97
B	Edad GEUSTV*	0,88	0,0528	0,78 a 0,98

H<sub>0</sub>: área (modelo A) = área (modelo B) p =0,06.

**Tabla 4. Probabilidades predichas según modelo (A) (Tabla 2) que considera la edad como predictor de cáncer de endometrio A (modelo A =-12\*+0,16 α)**

Edad	Probabilidad cáncer endometrio (%)	Edad	Probabilidad cáncer endometrio (%)
55	3,0	73	33,3
56	3,5	74	36,9
57	4,0	75	40,5
58	4,7	76	44,3
59	5,4	77	48,2
60	6,2	78	52,0
61	7,2	79	55,9
62	8,3	80	59,7
63	9,6	81	63,3
64	11,0	82	66,9
65	12,6	83	70,2
66	14,4	84	73,3
67	16,5	85	76,3
68	18,7	86	78,9
69	21,2	87	81,4
70	23,9	88	83,6
71	26,8	89	85,7
72	30,0	90	87,5

incorpora como variable dependiente sólo la edad (modelo A).

#### DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES

La Unidad de Climaterio y Ginecología Endocrinológica del Servicio de Obstetricia y Ginecología del Hospital Dr. Luis Tisné Brousse - CRS Cordillera Oriente, es el lugar de derivación de los 15 consultorios de la Red del SSMO, donde se envían aquellas mujeres menopáusicas en las cuales existe sospecha, clínica o ecográfica, de patología

endometrial. Por lo cual las muestras analizadas representan durante el periodo estudiado, a aquellas mujeres que se atienden en la atención secundaria de la red del SSMO por sospecha de patología endometrial. La frecuencia de cáncer endometrial en las mujeres con sangrado uterino después de la menopausia es similar a lo observado en otros estudios<sup>1-3</sup>.

Las medianas mayores de edad y GEUSTV (p-valor <0,01) en pacientes con patología endometrial maligna (Tabla 1) plantean la importancia de estas variables en dicho diagnóstico, por sobre otras variables, evaluadas en nuestro estudio.

De acuerdo a lo planteado en comparación a curvas ROC (Figura 1, Tabla 4), test Hosmer-Lemeshow y test de razón de verosimilitud (Tabla 3) indiscutiblemente la incorporación de la variable GEUSTV a la edad (modelo B) no aporta diferencias significativas respecto del uso de la edad por sí sola (modelo A) para el diagnóstico de patología endometrial maligna; incluso el grosor endometrial pierde relevancia al ser incorporado junto a la edad (test Wald  $p$  valor =0,635 modelo logit B).

Al observar las probabilidades predichas por el modelo que considera la edad para el diagnóstico de patología endometrial maligna (modelo A), podemos observar en la Tabla 5 como paulatinamente la edad incrementa en forma ostensible las probabilidades de

patología endometrial maligna; lo cual refuerza la importancia que tiene este antecedente incluso antes de efectuar la respectiva histología endometrial.

Sin lugar a dudas un dato que siempre tenemos en cada paciente es la edad, por tanto, de acuerdo a lo observado en el presente estudio carece de sentido el agregar la medición del grosor endometrial ultrasonográfico en el diagnóstico de patología endometrial maligna. Pero esto en ningún sentido significa que no hay que realizar ultrasonografía transvaginal en estas pacientes, pues posiblemente su utilidad estaría dada por el hecho que nos permite determinar si existe alguna otra causa no maligna para la ocurrencia de la metrorragia después de la menopausia.

#### 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. 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.
4. 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.
5. 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.
6. AEDO S, IRRIBARRA C, LAIZ D, LIRA J, CORVALÁN J, RUBIO J, CAMPODÓNICO I, GAETE F, RUBIO G. "Indicadores de calidad clínica de la biopsia endometrial ambulatoria en el diagnóstico de patología endometrial maligna". *Rev Obstet Ginecol Hosp Santiago Oriente Dr. Luis Tisné Brousse* 2008; 3 (2): 93-8.
7. AEDO S, IRRIBARRA C, LAIZ D, LIRA J, CORVALÁN J, RUBIO J, CAMPODÓNICO I, GAETE F, RUBIO G. "Indicadores de calidad clínica de la biopsia obtenida por legrado uterino para el diagnóstico de patología endometrial maligna". *Rev Obstet Ginecol Hosp Santiago Oriente Dr. Luis Tisné Brousse* 2008; 3 (2): 107-11.
8. CRITCHLEY HO, WARNER P, LEE AJ, 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 Assess* 2004; 8 (34): 1-139.
9. GULL B, CARLSSON S, KARLSSON B, YLÖSTALO P, MILSOM I, GRANBERG S. Transvaginal ultrasonography of the endometrium in women with postmenopausal bleeding: is it always necessary to perform an endometrial biopsy? *Am J Obstet Gynecol* 2000; 182 (3): 509-15.
10. VAN DEN BOSCH T, VANDENDAELE A, VAN SCHOUBROECK D, WRANZ PA, LOMBARD CJ. Combining vaginal ultrasonography and office endometrial sampling in the diagnosis of endometrial disease in postmenopausal women. *Obstet Gynecol* 1995; 85 (3): 349-52.
11. SAMSON SL, GILMOUR D. Who need an endometrial biopsy? *Can Fam Physician* 2002; 48: 885-7.
12. SMITH-BINDMAN R, KERLIKOWSKA K, FELDSTEIN VA, SUBAK L, SCHEIDLER J, SEGAL M, BRAND R, GRADY D. Endovaginal ultrasound to exclude endometrial cancer and other endometrial abnormalities. *JAMA* 1998; 280 (17): 1510-7.
13. WEBER G, MERZ E, BAHLMANN F, RÖSCH B. Evaluation of different transvaginal sonographic diagnostic parameters in women with postmenopausal bleeding. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1998; 12 (4): 265-70.
14. TABOR A, WATT HC, WALD NJ. Endometrial thickness as a test for endometrial cancer in women with postmenopausal vaginal bleeding. *Obstet Gynecol* 2002; 99: 663-70.
15. AEDO S, BARRIOS P, BARDI J, SORIANO X, MORA I, PORCILE A, SAAVEDRA M, CORTÉS JM, CAMPODÓNICO I. "Utilidad del grosor endometrial ultrasonográfico en el diagnóstico de Cáncer Endometrial". *Rev Obstet Ginecol Hosp. Santiago Oriente Dr. Luis Tisné Brousse* 2008; 3 (1): 15-22.
16. AEDO S, IRRIBARRA C, LAIZ D, LIRA J, CORVALÁN J, RUBIO J, CAMPODÓNICO I, GAETE F, RUBIO G. "Utilidad de la edad

- e índice de masa corporal en el diagnóstico de cáncer endometrial en la mujer menopáusica". *Rev Obstet Ginecol Hosp. Santiago Oriente Dr. Luis Tisné Brousse* 2008; 3 (2): 99-106.
17. BRUCHIM I, BIRON-SHENTAL T, ALTARAS MM, FISHMAN A, BEYTH Y, TEPPER R, AVIRAM R. Combination of endometrial thickness and time since menopause in predicting endometrial cancer in women with postmenopausal bleeding. *J Clin Ultrasound* 2004; 32: 219-24.
  18. GULL B, KARLSSON B, MILSOM I, GRANBERG S. Factors associated with endometrial thickness and uterine size in a random sample of postmenopausal women. *Am J Obstet Gynecol* 2001; 185: 386-91.
  19. MCPHERSON CP, SELLERS TA, POTTER JD, BOSTICK RM, FOLSOM AR. Reproductive factors and risk of endometrial cancer. The Iowa Women's Health Study. *Am J Epidemiol* 1996; 143: 1195-202.
  20. EXPERT COMMITTEE ON THE DIAGNOSIS AND CLASSIFICATION OF DIABETES MELLITUS. Follow-up report on the diagnosis Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 2003; 26 Suppl 1: 3160-7.
  21. 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.
  22. MUTTER GL. Endometrial intraepithelial neoplasia (EIN): will it bring order to chaos? The Endometrial Collaborite Group. *Gynecol Oncol* 2000; 76: 287.
  23. MCCLEGGAGE WG. My approach to the interpretation of endometrial biopsies and curettings. *Journal of Clinical Pathology* 2006; 59 (8): 801-12.
  24. 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.
  25. TAUCHER E. Regresión Logística. En: Taucher E, ed. *Bioestadística*. Chile: Editorial Universitaria, 1997; 241-8.
  26. SÁNCHEZ A, MARTÍNEZ M. Aspectos avanzados de regresión logística. En: Martínez M, Sánchez A, Faulin J, eds. *Bioestadística amigable*. España: Editorial Díaz de Santos, 2006; 777-809.
  27. 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.
  28. SILVA L, BARROSO I, EDS. Cuadernos de estadística regresión Logística. España: editorial la Muralla, 2004; 1-173.