

Engrosamiento endometrial asintomático

Sócrates Aedo M¹, Clemente Arab E¹, Patricio Narváez B¹, Cristián Urrutia A²,
Eduardo Castro H¹, Ítalo Campodónico G¹.

RESUMEN

Engrosamiento Endometrial Asintomático (EEA) es definido como un endometrio mayor a 5 mm, sin evidencias de sangramiento uterino que acontece en una mujer después de la menopausia. La incidencia de engrosamiento endometrial en la mujer después de la menopausia varía en rangos del 3% al 17%.

En el EEA, el estudio de patología endometrial, es un proceso no exento de riesgo y costos en un contexto de baja plausibilidad para CE; planteándose así la recomendación de no realizar investigaciones por la sola presencia de EEA.

No obstante lo anterior, deben considerarse las siguientes recomendaciones adicionales para un adecuado manejo del EEA: 1. Las indicaciones de biopsia endometrial en una mujer con metrorragia después de la menopausia con endometrio mayor a 4-5 mm no debieran extrapolarse a mujeres sin sangramiento. 2. Mujeres con EEA y otros hallazgos en ultrasonido tales como incremento flujo vascular, heterogeneidad endometrial, colección endometrial con partículas o endometrio mayor a 11 mm, debiera considerarse como candidatas a estudio. 3. En aquellas mujeres con EEA y factores de riesgo para CE tales como obesidad, hipertensión y menopausia tardía, la resolución de realizar un mayor estudio endometrial debiera ser hecha caso a caso, con el adecuado consentimiento informado. 4. En mujeres usuarias de tamoxifeno no debiera realizarse ultrasonido para cribado de patología endometrial. 5. No todas las mujeres menopáusicas sin sangramiento uterino, con pólipo endometrial (PE) requieren cirugía. Mujeres con PE asintomáticos debieran ser seleccionadas para cirugía según criterios tales como la edad, tamaño de los pólipos y otros factores de riesgo.

Palabras claves: Engrosamiento endometrial asintomático, grosor endometrial, TRH, tamoxifeno, cáncer endometrio.

SUMMARY

Asymptomatic Endometrial Thickening (AET) is defined as an endometrium greater than 5 mm, without evidence of uterine bleeding that occurs in a woman after menopause. The incidence of endometrial thickening in women after menopause varies ranges from 3% to 17%.

In AET, the study of endometrial pathology is a process not exempt from risk and cost in the context of low plausibility to EC, considering the recommendation not to do research by the sole presence of AET.

¹ Departamento de Obstetricia y Ginecología Campus Oriente de Peñalolén, Facultad de Medicina, Universidad de Chile.

² Interno. Departamento de Obstetricia y Ginecología Campus Oriente de Peñalolén, Facultad de Medicina, Universidad de Chile.

Notwithstanding the above, must be considered the following additional recommendations, for the proper management of the AET. 1. Indications for endometrial biopsy in a woman with uterine bleeding after menopause with endometrial greater than 4-5 mm should not be extrapolated to women without bleeding. 2. Women with AET and other ultrasound findings such as increased vascular flow, heterogeneity endometrial, endometrial collection with particles or endometrium greater than 11 mm should be considered as candidates for study. 3. In women with AET and risk factors for EC such as obesity, hypertension, and late menopause, the decision to perform further endometrial study should be made case by case, with appropriate informed consent. 4. In women using tamoxifen should not be performed ultrasound for endometrial pathology screening. 5. Not all menopausal women without uterine bleeding with Endometrial Polyps (EP) require surgery. Women with asymptomatic EP should be selected for surgery according to criteria such as age, polyp size and other risk factors.

Key words: Asymptomatic endometrial thickening, endometrial thickness, HRT, tamoxifen, endometrial cancer.

INTRODUCCIÓN

Después de la menopausia, la ausencia de sangrado vaginal suele ser un indicador clínico de ausencia de patología ginecológica en especial endometrial, no obstante ello en el contexto del estudio de una masa anexial sospechada por clínica, dolor pélvico, control climaterio, riesgo para cáncer de endometrio (CE) y/o valoración previa al uso de terapia hormonal de reposición (THR)¹, suele indicarse una ultrasonografía transvaginal (USTV) cuyo resultado puede ser la presencia de un engrosamiento endometrial asintomático (EEA).

A la luz de la evidencia lo mejor puede ser enemigo de lo bueno, por tanto los estudios diagnósticos, deben tener como condición razonable para su utilización un adecuado equilibrio entre las pérdidas y utilidades. La pesquisa de un EEA, genera incertidumbre clínica acerca de la necesidad de mayor estudio, dado que se desconoce dicho equilibrio; por ello se plantea la siguiente revisión de la evidencia en relación a la temática.

DEFINICIÓN Y EPIDEMIOLOGÍA

En una imagen de ultrasonido tomada en el plano sagital, la medida del endometrio es sobre el máximo grosor endometrial, combinando la medida de la bicapa, la cubierta anterior y posterior del endometrio. Engrosamiento Endometrial Asintomático (EEA) es definido como un endometrio mayor a 5 mm, sin evidencias de sangramiento uterino²⁻⁵, que acontece en una mujer después de la menopausia. Se piensa que el grosor endometrial normal después de la menopausia sería de 5 mm, no obstante hay autores que plantean ausencia de alteraciones y/o malignidad hasta en endometrios de 11 mm⁶⁻¹⁰. También se ha descrito que el endometrio puede ser más grueso durante el primer año después de la menopausia reflejando actividad de estrógeno residual¹¹.

La incidencia de engrosamiento endometrial (mayor o igual a 4,5 mm) en la mujer después de la menopausia varía en rangos del 3% a 17%^{3,4}, mientras que la incidencia de cáncer de endometrio en población general presenta una frecuencia de 1,3% a 1,7%^{12,13}. En estudios de necropsia se ha observado una incidencia oculta de CE de 2,2% a 3,1% mujeres¹⁴, indicando una incidencia de base de 0,6% a 6% mujeres^{4,14}.

TAMIZAJE DE PATOLOGÍA ENDOMETRIAL POR GROSOR ENDOMETRIAL

Se han realizado estudios para valorar el ultrasonido en el cribado de CE en poblaciones de mujeres asintomáticas^{5,15,16}. Las proporciones de pesquisa para neoplasia maligna e hiperplasia atípica endometrial para población general asintomática por USTV se han observado en torno al 0,007% a 4,9%^{1,3-5,11,12,15-23}, no existiendo evidencia que asegure una adecuada proporción costo/utilidad en el cribado por dicha metodología y/o biopsia endometrial²⁴. La Sociedad de Cáncer en Canadá no recomienda el cribado de CE por USTV en consideración a que no existe evidencia de que ello reduzca la mortalidad de cáncer endometrial (CE)²; sugerencia que es también compartida por la Sociedad Americana de Cáncer²⁵. Asimismo se ha sostenido que el límite de grosor endometrial de 5 mm para patología endometrial utilizado en aquellas menopáusicas con sangramiento uterino, no sería aplicable para mujeres asintomáticas²⁶. En el 2009, el *American College of Obstetricians and Gynecologists* (ACOG) declaró que no hay evidencia para recomendar estudios rutinarios en aquellas mujeres con EEA¹⁹.

El cribado ultrasonográfico de patología endometrial y particularmente CE, ha observado un valor predictivo negativo elevado, lo que plantea su utilidad en el descarte de patología endometrial²⁷, lo cual podría por ejemplo tener su utilidad al indicar tamoxifeno (TMX)²⁸.

Al reportar el ultrasonido un EEA, se origina una natural preocupación clínica, dado que puede ser una chance para el diagnóstico de patología endometrial y en especial de CE. A este respecto, Goldstein²⁹, plantea que el estudio del EEA debe definirse de acuerdo a las condiciones de cada mujer en particular, enfatizando que es inapropiado investigar a todas las mujeres con grosor endometrial mayor a 5 mm.

La presencia de EEA no sólo permite la sospecha de malignidad endometrial expresada como CE e hiperplasia atípica; sino también patología benigna como pólipos e hiperplasia endometrial^{2,17}. La prevalencia estimada de pólipos endometriales (PE) en mujeres con sangrado posmenopáusico varía en rangos entre 13% a 50%^{1,30-34}, asimismo muchos estudios evidencian PE con alta prevalencia^{17,24,30,35-38}, en EE, incluso en valores de 74%¹⁷.

Los estudios plantean que los pólipos pueden evolucionar², siendo la mayoría lesiones benignas pero hay algunas que pueden ser premalignas e incluso malignas³⁹. La patología maligna es identificada en el 0,5% a 4,8% de los pólipos encontrados en mujeres menopáusicas^{32,39}; por lo que son reconocidos como un factor de riesgo para el desarrollo de CE^{30,35-37,39}.

En los pólipos, los factores de riesgo asociados a malignidad endometrial, que se han descrito en forma separada o conjunta, han sido: el estado menopáusico, edad (mayor a 60 años), presencia de flujo vaginal rojo, tamaño pólipo (mayor a 40 mm), obesidad, diabetes mellitus e hipertensión arterial^{30,32-34,39}. Es a partir de lo anterior que existen recomendaciones de no realizar en todas las mujeres con PE asintomáticos cirugía. Las mujeres encontradas con PE asintomáticos por ultrasonido deberían ser valoradas de acuerdo al tamaño de los pólipos, edad y otros factores de riesgo para definir su manejo.

ENGROSAMIENTO ENDOMETRIAL Y OTROS HALLAZGOS EN LA USTV

Smith-Bindman et al⁴⁰, en consideración al grosor endometrial mayor versus menor de 11 mm, estimaron el riesgo de CE respectivamente en 6,7% versus 0,002%. Asimismo Gerber et al en el año 2001²⁴, utilizando 10 mm de punto de corte para EEA observó 13% de CE, lo que contrasta respecto a los valores predictivos positivos menores al 5% cuando se utilizan puntos de corte menores o iguales a 6 mm^{3,5,12,15,16,23,25}. El contraste antes expuesto plantea que las chances de CE son mayores a mayor grosor endometrial, lo que plantea que ello debería ser indicador para diferenciar la conducta de manejo del engrosamiento endometrial asintomático.

La descripción de la USTV, además del valor del grosor endometrial debería también incluir otros aspectos

endometriales como heterogeneidad, áreas de grosor localizadas, colecciones e incremento flujo vascular. A lo anterior también debe agregarse los hallazgos miometriales tales como quistes y miomas submucosos.

La presencia de un engrosamiento endometrial, puede reflejar actividad proliferativa del endometrio, que puede ir desde un endometrio con hiperplasia simple hasta una hiperplasia compleja con atipias. El engrosamiento endometrial por USTV, puede también ser indicio de alteraciones estructurales tales como septos uterinos, miomas submucosos, pólipos o adenomiosis. La tecnología actual de evaluar los flujos vasculares por ultrasonido nos permitiría diferenciar pólipos de otras anormalidades⁴¹.

En suma, un engrosamiento endometrial con otros posibles hallazgos patológicos en el ultrasonido endometrial, tal como aumento de la vascularización, heterogeneidad, colección endometrial o engrosamiento endometrial mayor a 11 mm, debería aconsejar un estudio para el descarte de patología endometrial^{2,42}.

ENGROSAMIENTO ENDOMETRIAL Y TERAPIA HORMONAL

El riesgo de hiperplasia y CE, está relacionado a la dosis y tiempo de uso del estrógeno y progestágeno⁴³⁻⁴⁶. El uso de estrógeno sin progestina de oposición, incrementa el riesgo de hiperplasia y CE. El uso de terapia hormonal de reposición (THR) secuencial a largo plazo incrementaría el riesgo de malignidad, el que se vería reducido pero no eliminado, si el progestágeno es agregado por más de 10 días al mes^{47,48}. El uso de THR combinada continua, no incrementa el riesgo de malignidad endometrial, más aún lo revierte^{47,48}. Se desconoce si el uso de estrógenos por vía vaginal incrementa el riesgo de malignidad endometrial⁴⁹. La valoración endometrial incluyendo la histología, en mujeres usuarias de THR, debería ser realizada en virtud del riesgo de patología, debiendo ser más activa en aquellas usuarias de estrógenos sin progestágenos de oposición respecto a aquellas THR con progestinas.

En los primeros meses en el uso de THR es frecuente la aparición, sangramiento vaginal no programado, lo que varía dependiendo de la dosis de estrógeno y tipo de THR.

En 1997, Pickar et al⁵⁰, observaron en 287 mujeres, 20% (56 casos) de hiperplasia endometrial dentro del primer año de uso de estrógenos solos, en 7 de las 56 mujeres no hubo sangramiento vaginal dentro de los 90 días previo a la biopsia endometrial, lo que sería evidencia que la ausencia de metrorragia no descarta la enfermedad. A partir de lo anterior no sería recomendable en mujeres con útero usar solo estrógenos como THS, pero en caso de que así ocurriera, ello sería motivo para vigilancia endometrial con USTV y biopsia⁵¹.

En un estudio en el Reino Unido, Sturdee y cols⁴⁷ en 1.312 mujeres usuarias de THR secuencial por un promedio de 3,29 años (4.300 mujeres-año), se obtuvieron 84% de biopsias endometriales con 59 y 6 casos respectivamente de hiperplasia compleja y atipia, sin asociación entre el patrón de sangrado vaginal y la histología. El sangramiento uterino irregular es común en mujeres usuarias de THR secuencial, experimentando 40% de ellas variación de más de 3 días en el patrón de sangrado de los diferentes ciclos⁵². Lo anterior nos lleva a plantear que la THR secuencial no está exenta de riesgo para patología endometrial y que el patrón de sangrado no excluye la presencia de dicha patología, debiendo considerar otros factores de riesgo, como por ejemplo la obesidad⁴⁴ para definir la valoración para patología endometrial en usuarias de THR secuencial.

El sangramiento uterino o *spotting* que experimentan las usuarias de THR combinado continuo es habitual que desaparezca dentro de los primeros 3 meses de uso de dicha terapia, siendo necesario el estudio endometrial por sangramiento uterino, en aquellas que dicho sangramiento persista o aparezca después de los 6 a 12 meses de uso de terapia⁵³. Cabe remarcar que la evidencia apoya la protección de la THR combinado continua para CE^{47,48}.

El uso de THR, incrementaría el grosor endometrial^{13,27,54-56}, no así la tibolona⁵⁵, pudiendo ser hasta 2 mm más grueso en una mujer con THR secuencial⁵⁴. Existe controversia acerca del valor normal de grosor endometrial entre las usuarias de THR. Estudios han mostrado ausencia de patología endometrial en rangos de 4 a 10,8 mm^{6-8,27,32,54,56,57}. Omodei y cols⁵⁸ utilizando como índice de riesgo de patología endometrial, la medición del grosor endometrial ultrasonográfico al quinto día después de la última toma de progestágeno, observaron que para valores de grosor endometrial menores o igual 4 mm hay ausencia de patología y que la media de grosor endometrial con el uso de THS continua versus secuencial es respectivamente de 3,2 versus 3,6 mm, concluyendo que no habría diferencias importantes para el grosor endometrial como índice de riesgo para patología endometrial entre usuarias de THS combinada continua o secuencial.

Considerando las numerosas limitaciones para el ultrasonido en usuarias de THS, la indicación de biopsia endometrial dependería del tipo de THS específica que emplee la mujer. La THS, con estrógenos solos requeriría biopsia endometrial al menos una vez al año. Mientras de las usuarias de THS con bajas de dosis combinadas, únicamente requerirán valoración endometrial en caso de tener flujo vaginal rojo, utilizando el ultrasonido como herramienta de investigación primaria para descartar la presencia de enfermedad⁵¹. Para el caso de THR combinada continua, la situación es incierta dado que el

patrón de sangrado no excluiría la presencia de CE, siendo la indicación de la vigilancia del grosor endometrial ultrasonográfico una opción posible en ellas.

ENGROSAMIENTO ENDOMETRIAL Y TAMOXIFENO

El tamoxifeno (TMX) es un modulador selectivo de los receptores de estrógeno (SERM) que se liga al receptor de estrógeno dependiendo del tejido puede tener una acción agonista o antagonista del estrógeno⁵⁹. En el tejido mamario el TMX tiene una acción antagonista al estrógeno, siendo usado en la actualidad como terapia adyuvante para el cáncer de mama⁶⁰. En cambio en el endometrio, desde el punto de vista biomolecular el TMX, tiene una actividad similar al estrógeno⁶¹, lo que se ratifica en su uso clínico con una tasa de incremento del grosor endometrial en 0,75 mm al año, encontrando al cabo de 5 años de uso una media de 12 mm (rango de 6 a 21 mm) de grosor endometrial. Además se ha observado que al discontinuar la administración de TMX, ocurre un descenso en el grosor endometrial en valores de 1,27 mm por año⁶². Asimismo en 2006, Gerber y cols⁶³ estudiaron el efecto sobre el endometrio en mujeres con cáncer de mama cuando cambiaban el TMX por anastrozole observando que con el uso del primero aumentaba la frecuencia de patología endometrial con mayor necesidad de histeroscopia y legrado uterino, por sangramiento vaginal y/o engrosamiento endometrial.

El engrosamiento endometrial ultrasonográfico observado durante el uso de TMX es un endometrio engrosado, con características áreas quísticas pequeñas⁶¹, lo que de un punto de vista histopatológico se corresponde generalmente con atrofia o pólipo endometrial, observándose además decidualización estromal, hiperplasia regresiva y focos de mucina, células claras y metaplasia serosa⁶⁴. La principal razón por la cual la USTV confunde la hipertrofia estromal de la hiperplasia endometrial es la fibrosis y edema a lo largo del borde entre endometrio y miometrio⁶⁴. Rara vez hay hiperplasia o cáncer endometrial en la histopatología del engrosamiento endometrial asociado al uso de TMX⁶⁴.

El uso de TMX se piensa que sería un factor de riesgo no solo para patología endometrial benigna como pólipos endometriales^{62,64} sino también para CE^{60-62,65}, el cual sería de 2,3‰ mujeres⁶⁵. También se ha evidenciado que el riesgo de malignidad se incrementaría aún más en usuarias de TMX con patología endometrial previa^{28,66}, lo que hace pensar en el tamizaje de descarte en pacientes candidatas al uso de TMX²⁸.

La guía clínica de la ACOG para el uso de TMX y riesgo de CE plantea que las mujeres deben ser estratificadas en 2 grupos de riesgo basado en la existencia de patología endometrial, siendo las mujeres con patología

previa un grupo de alto riesgo para desarrollar CE con el uso de tamoxifeno⁶⁵. Además al igual que la guía de práctica clínica para el engrosamiento endometrial de la Sociedad de Obstetricia y Ginecología de Canadá, no recomienda el uso del cribado con USTV para patología endometrial en usuarias asintomáticas de tamoxifeno^{2,65}.

ENGROSAMIENTO ENDOMETRIAL Y OTROS FACTORES DE RIESGO PARA CÁNCER DE ENDOMETRIO

Además de las alteraciones ecográficas endometriales, así como el uso de TMX, empleo de THR con estrógenos y pólipo endometrial; se han descrito otras condiciones de riesgo para CE, dentro de las cuales podemos señalar edad, obesidad, dieta rica en grasas, nuliparidad, síndrome del ovario poliquístico, síndrome de Lynch, hipertensión arterial, menarquia precoz, menopausia tardía⁶⁷⁻⁶⁹. La incidencia de CE es menor en mujeres de raza negra pero su mortalidad global sería mayor⁷⁰.

El síndrome de Lynch tiene una incidencia acumulada para CE entre 20% y 60% para la edad de 70 años. La edad de aparición en los portadores es 47 a 50 años^{51,71}, en contraste a los no portadores en que se presenta en promedio a los 60 años⁷¹. No hay evidencia para tamizaje en portadores de síndrome de Lynch para CE⁷², sin embargo la Sociedad Americana de Cáncer recomienda en aquellas mujeres portadoras de la condición o quienes la tengan, ofrecer anualmente biopsia endometrial desde los 35 años⁷³.

Hoy podemos afirmar que no es posible indicar biopsia endometrial a todo EEA, no obstante ello pudiera ser diferente dependiendo de factores de riesgo para CE, como por ejemplo la edad, obesidad, hipertensión arterial, menopausia tardía y síndrome de Lynch^{2,51,73}. Desde lo anterior se hace necesario realizar esfuerzos tendientes a obtener estadísticas locales de para definir las conductas de acuerdo a la realidad epidemiológica.

CONCLUSIONES

A partir de lo anterior, en población después de la menopausia, existen recomendaciones obtenidas a partir de estudios randomizados y controlados⁷⁴, que señalan acciones preventivas que no debieran realizarse y que consisten en: 1. No debiera utilizarse el ultrasonido transvaginal para el cribado de patología endometrial, en mujeres que no sangran. 2. La biopsia endometrial de rutina, no debe ser indicada en mujeres sin sangramiento después de la menopausia. Por otra parte, en caso de sangramiento uterino después de la menopausia, el estudio histológico debiera ser la regla^{1,2,68}.

En el EEA, el estudio de patología endometrial, es un proceso no exento de riesgo y costos^{1,2,32,75-78}, en un contexto de poca plausibilidad para CE, en que la mayoría de los casos es reconocido precozmente por la presencia de metrorragia, lo que lleva a tasas de sobrevida elevadas; planteándose así la recomendación de no realizar investigaciones por la sola presencia de EEA dado que la proporción costo/utilidad no sería adecuada dado la baja prevalencia de CE reportada en el EEA.

No obstante lo anterior, dicha recomendación no es posible para toda los EEA, debiendo considerarse de acuerdo a Wolfman et al² las siguientes recomendaciones según nivel de evidencia y grado de recomendación de la *Canadian Task Force on Preventive Health Care*⁷⁴:

1. Las indicaciones de biopsia endometrial en una mujer con metrorragia después de la menopausia con endometrio mayor a 4 a 5 mm no debieran extrapolarse a mujeres sin sangramiento. (Evidencia de estudios bien diseñados de cohorte o casos control, preferiblemente de más de un centro o grupo de investigación; hay buena evidencia para recomendar la acción no preventiva).
2. Mujeres con EEA y otros hallazgos en ultrasonido tales como incremento flujo vascular, heterogeneidad endometrial, colección endometrial con partículas o endometrio mayor a 11 mm, debiera considerarse como candidatas a estudio endometrial. (Evidencia de estudios controlados bien diseñados sin randomización; hay buena evidencia para recomendar la acción preventiva).
3. En aquellas mujeres con EEA y factores de riesgo para CE tales como obesidad, hipertensión y menopausia tardía, la resolución de realizar un mayor estudio endometrial debiera ser hecha caso a caso, con el adecuado consentimiento informado. (Evidencia de estudios controlados bien diseñados sin randomización; hay evidencia razonable para recomendar la acción preventiva).
4. En mujeres usuarias de tamoxifeno no debiera realizarse ultrasonido para cribado de patología endometrial. (Evidencia de estudios bien diseñados de cohorte o casos control, preferiblemente de más de un centro o grupo de investigación; hay buena evidencia para recomendar la acción no preventiva).
5. No todas las mujeres menopáusicas sin sangramiento uterino, con pólipos endometriales requieren cirugía. Mujeres con pólipos endometriales asintomáticos debieran ser seleccionadas para cirugía según criterios tales como la edad, tamaño de los pólipos y otros factores de riesgo. (Evidencia de estudios controlados bien diseñados sin randomización; hay buena evidencia para recomendar la acción preventiva).

REFERENCIAS

1. AEDO S, BARRIOS P, KLAASEN C, MORA I, PORCILE A, SAAVEDRA MP, ET AL. Incidencia de cáncer endometrial en mujeres menopáusicas con sospecha clínica de patología en el endometrio. *Rev Obstet Ginecol Hosp Santiago Oriente Dr Luis Tisné Brousse* 2008; 3(1): 9-14.
2. WOLFMAN W, LEYLAND N, HEYWOOD M, SINGH SS, RITTENBERG DA, SOUCY R, ET AL. Asymptomatic endometrial thickening. *J Obstet Gynaecol Can* 2010; 32(10): 990-9.
3. GAMBACCIANI M, MONTELEONE P, CIAPONI M, SACCO A, GENAZZANI AR. Clinical usefulness of endometrial screening by ultrasound in asymptomatic postmenopausal women. *Maturitas* 2004; 48(4): 421-4.
4. KOSS LG, SCHREIBER K, OBERLANDER SG, MOUKHTAR M, LEVINE HS, MOUSSOURIS HF. Screening of asymptomatic women for endometrial cancer. *CA Cancer J Clin* 1981; 31(5): 300-17.
5. VUENTO MH, PIHONEN JP, MAKINEN JI, TYRKKO JE, LAIPPALA PJ, GRONROOS M, ET AL. Screening for endometrial cancer in asymptomatic postmenopausal women with conventional and colour Doppler sonography. *Br J Obstet Gynaecol* 1999; 106(1): 14-20.
6. SMITH-BINDMAN R, WEISS E, FELDSTEIN V. How thick is too thick? When endometrial thickness should prompt biopsy in postmenopausal women without vaginal bleeding. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2004; 24(5): 558-65.
7. LEVINE D, GOSINK BB, JOHNSON LA. Change in endometrial thickness in postmenopausal women undergoing hormone replacement therapy. *Radiology* 1995; 197(3): 603-8.
8. SHIPLEY CF, 3RD, SIMMONS CL, NELSON GH. Comparison of transvaginal sonography with endometrial biopsy in asymptomatic postmenopausal women. *J Ultrasound Med* 1994; 13(2): 99-104.
9. LIN MC, GOSINK BB, WOLF SI, FELDESMAN MR, STUENKEL CA, BRALY PS, ET AL. Endometrial thickness after menopause: effect of hormone replacement. *Radiology* 1991; 180(2): 427-32.
10. ALEEM F, PREDANIC M, CALAME R, MOUKHTAR M, PENNISI J. Transvaginal color and pulsed Doppler sonography of the endometrium: a possible role in reducing the number of dilatation and curettage procedures. *J Ultrasound Med* 1995; 14(2): 139-45; quiz 47-8.
11. TSUDA H, KAWABATA M, KAWABATA K, YAMAMOTO K, UMESAKI N. Improvement of diagnostic accuracy of transvaginal ultrasound for identification of endometrial malignancies by using cutoff level of endometrial thickness based on length of time since menopause. *Gynecol Oncol* 1997; 64(1): 35-7.
12. ARCHER DF, MCINTYRE-SELTMAN K, WILBORN WW, JR., DOWLING EA, CONE F, CREAMY GW, ET AL. Endometrial morphology in asymptomatic postmenopausal women. *Am J Obstet Gynecol* 1991; 165(2): 317-20; discussion 20-2.
13. GULL B, KARLSSON B, MILSOM I, WIKLAND M, GRANBERG S. Transvaginal sonography of the endometrium in a representative sample of postmenopausal women. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1996; 7(5): 322-7.
14. HORWITZ RI, FEINSTEIN AR, HORWITZ SM, ROBBY SJ. Necropsy diagnosis of endometrial cancer and detection-bias in case/control studies. *Lancet* 1981; 2(8237): 66-8.
15. CIATTO S, CECCHINI S, BONARDI R, GRAZZINI G, MAZZOTTA A, ZAPPA M. A feasibility study of screening for endometrial carcinoma in postmenopausal women by ultrasonography. *Tumori* 1995; 81(5): 334-7.
16. FLEISCHER AC, WHEELER JE, LINDSAY I, HENDRIX SL, GRABILL S, KRAVITZ B, ET AL. An assessment of the value of ultrasonographic screening for endometrial disease in postmenopausal women without symptoms. *Am J Obstet Gynecol* 2001; 184(2): 70-5.
17. SCHMIDT T, BREIDENBACH M, NAWROTH F, MALLMANN P, BEYER IM, FLEISCH MC, ET AL. Hysteroscopy for asymptomatic postmenopausal women with sonographically thickened endometrium. *Maturitas* 2009; 62(2): 176-8.
18. BREIJER MC, PEETERS JA, OPMEER BC, CLARK TJ, VERHEIJEN RH, MOL BW, ET AL. Capacity of endometrial thickness measurement to diagnose endometrial carcinoma in asymptomatic postmenopausal women: a systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2012; 40(6): 621-9.
19. ACOG Committee Opinion No. 426: The role of transvaginal ultrasonography in the evaluation of postmenopausal bleeding. *Obstet Gynecol* 2009; 113(2 Pt 1): 462-4.
20. KALAMPOKAS T, GREGORIOU O, GRIGORIADIS C, IAVAZZO C, ZERVAKIS A, SOFOUDIS C, ET AL. Comparing transvaginally defined endometrial thickness with hysteroscopic and histopathologic findings in asymptomatic postmenopausal women. *Eur J Gynaecol Oncol* 2008; 33(5): 508-11.
21. KORHONEN MO, SYMONS JP, HYDE BM, ROWAN JP, WILBORN WH. Histologic classification and pathologic findings for endometrial biopsy specimens obtained from 2964 perimenopausal and postmenopausal women undergoing screening for continuous hormones as replacement therapy (CHART 2 Study). *Am J Obstet Gynecol* 1997; 176(2): 377-80.
22. AEDO S, BARRIOS P, KLAASEN C, BARDI E, SORIANO X, MORA I, ET AL. Utilidad del grosor endometrial ultrasonográfico en el diagnóstico de cáncer endometria. *Rev Obstet Ginecol Hosp Santiago Oriente Dr Luis Tisné Brousse* 2008; 3(1): 15-22.
23. TSUDA H, NAKAMURA H, INOUE T, KAWAMURA N, ADACHI K, BANDERA CA. Transvaginal ultrasonography of the endometrium in postmenopausal Japanese women. *Gynecol Obstet Invest* 2005; 60(4): 218-23.
24. GERBER B, KRAUSE A, MULLER H, REIMER T, KULZ T, KUNDT G, ET AL. Ultrasonographic detection of asymptomatic endometrial cancer in postmenopausal patients offers no prognostic advantage over symptomatic disease discovered by uterine bleeding. *Eur J Cancer* 2001; 37(1): 64-71.

25. SMITH RA, COKKINIDES V, BRAWLEY OW. Cancer screening in the United States, 2008: a review of current American Cancer Society guidelines and cancer screening issues. *CA Cancer J Clin* 2008; 58(3): 161-79.
26. GOLDSTEIN RB, BREE RL, BENSON CB, BENACERRAF BR, BLOSS JD, CARLOS R, ET AL. Evaluation of the woman with postmenopausal bleeding: Society of Radiologists in Ultrasound-Sponsored Consensus Conference statement. *J Ultrasound Med* 2001; 20(10): 1025-36.
27. LANGER RD, PIERCE JJ, O'HANLAN KA, JOHNSON SR, ESPELAND MA, TRABAL JF, ET AL. Transvaginal ultrasonography compared with endometrial biopsy for the detection of endometrial disease. Postmenopausal Estrogen/Progestin Interventions Trial. *N Engl J Med* 1997; 337(25): 1792-8.
28. GARUTI G, CELLANI F, CENTINAIO G, SITA G, NALLI G, LUERTI M. Baseline endometrial assessment before tamoxifen for breast cancer in asymptomatic menopausal women. *Gynecol Oncol* 2005; 98(1): 63-7.
29. GOLDSTEIN SR. Modern evaluation of the endometrium. *Obstet Gynecol* 2010; 116(1): 168-76.
30. TJARKS M, VAN VOORHIS BJ. Treatment of endometrial polyps. *Obstet Gynecol* 2000; 96(6): 886-9.
31. FERNÁNDEZ-PARRA J, RODRÍGUEZ OLIVER A, LÓPEZ CRIADO S, PARRILLA FERNÁNDEZ F, MONTOYA VENTOSO F. Hysteroscopic evaluation of endometrial polyps. *Int J Gynaecol Obstet* 2006; 95(2): 144-8.
32. FERRAZZI E, ZUPI E, LEONE FP, SAVELLI L, OMODEI U, MOSCARINI M, ET AL. How often are endometrial polyps malignant in asymptomatic postmenopausal women? A multicenter study. *Am J Obstet Gynecol* 2009; 200(3): 235 e1-6.
33. BAIOCCHI G, MANCI N, PAZZAGLIA M, GIANNONE L, BURNELLI L, GIANNONE E, ET AL. Malignancy in endometrial polyps: a 12-year experience. *Am J Obstet Gynecol* 2009; 201(5): 462 e1-4.
34. GREGORIOU O, KONIDARIS S, VRACHNIS N, BAKALIANOU K, SALAKOS N, PAPADIAS K, ET AL. Clinical parameters linked with malignancy in endometrial polyps. *Climacteric* 2009; 12(5): 454-8.
35. BAKOUR SH, KHAN KS, GUPTA JK. The risk of premalignant and malignant pathology in endometrial polyps. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2000; 79(4): 317-20.
36. SAVELLI L, DE IACO P, SANTINI D, ROSATI F, GHI T, PIGNOTTI E, ET AL. Histopathologic features and risk factors for benignity, hyperplasia, and cancer in endometrial polyps. *Am J Obstet Gynecol* 2003; 188(4): 927-31.
37. DOMÍNGUES AP, LOPES H, DIAS I, DE OLIVEIRA CF. Endometrial polyps in postmenopausal women. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2009; 88(5): 618-20.
38. MENZIES R, WALLACE S, ENNIS M, BENNETT A, JACOBSON M, YIP G, ET AL. Significance of abnormal sonographic findings in postmenopausal women with and without bleeding. *J Obstet Gynaecol Can* 2011; 33(9): 944-51.
39. ANTUNES A, JR., COSTA-PAIVA L, ARTHUSO M, COSTA JV, PINTO-NETO AM. Endometrial polyps in pre- and postmenopausal women: factors associated with malignancy. *Maturitas* 2007; 57(4): 415-21.
40. SMITH-BINDMAN R, KERLIKOWSKA K, FELDSTEIN VA, SUBAK L, SCHEIDLER J, SEGAL M, ET AL. Endovaginal ultrasound to exclude endometrial cancer and other endometrial abnormalities. *JAMA* 1998; 280(17): 1510-7.
41. ALCÁZAR JL, GALVÁN R. Three-dimensional power Doppler ultrasound scanning for the prediction of endometrial cancer in women with postmenopausal bleeding and thickened endometrium. *Am J Obstet Gynecol* 2009; 200(1): 44 e1-6.
42. OPOLSKIENE G, SLADKEVICIUS P, VALENTIN L. Ultrasound assessment of endometrial morphology and vascularity to predict endometrial malignancy in women with postmenopausal bleeding and sonographic endometrial thickness \geq 4.5 mm. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2007; 30(3): 332-40.
43. Effects of hormone replacement therapy on endometrial histology in postmenopausal women. The Postmenopausal Estrogen/Progestin Interventions (PEPI) Trial. The Writing Group for the PEPI Trial. *JAMA* 1996; 275(5): 370-5.
44. BERAL V, BULL D, REEVES G. Endometrial cancer and hormone-replacement therapy in the Million Women Study. *Lancet* 2005; 365(9470): 1543-51.
45. PICKAR JH, YEH IT, WHEELER JE, CUNNANE MF, SPEROFF L. Endometrial effects of lower doses of conjugated equine estrogens and medroxyprogesterone acetate: two-year substudy results. *Fertil Steril* 2003; 80(5): 1234-40.
46. ULRICH LS. Endometrial cancer, types, prognosis, female hormones and antihormones. *Climacteric* 2011; 14(4): 418-25.
47. STURDEE DW, ULRICH LG, BARLOW DH, WELLS M, CAMPBELL MJ, VESSEY MP, ET AL. The endometrial response to sequential and continuous combined oestrogen-progestogen replacement therapy. *BJOG* 2000; 107(11): 1392-400.
48. WELLS M, STURDEE DW, BARLOW DH, ULRICH LG, O'BRIEN K, CAMPBELL MJ, ET AL. Effect on endometrium of long term treatment with continuous combined oestrogen-progestogen replacement therapy: follow up study. *BMJ* 2002; 325(7358): 239.
49. ULRICH L. The role of local vaginal estrogen treatment in urogenital atrophy. *Expert Review of Obstetrics & Gynecology* 2012; 7(6): 545-56.
50. PICKAR JH, ARCHER DF. Is bleeding a predictor of endometrial hyperplasia in postmenopausal women receiving hormone replacement therapy? Menopause Study Group (United States, Italy, Netherlands, Switzerland, Belgium, Germany, and Finland). *Am J Obstet Gynecol* 1997; 177(5): 1178-83.
51. DREISLER E, POULSEN LG, ANTONSEN SL, CEASU I, DEPYPERE H, EREL CT, ET AL. EMAS clinical guide: Assessment of the endometrium in peri and postmenopausal women. *Maturitas* 2013; 75(2): 181-90.
52. STURDEE DW, BARLOW DH, ULRICH LG, WELLS M, GYDESEN H, CAMPBELL M, ET AL. Is the timing of withdrawal bleeding a guide to endometrial safety during se-

- quential oestrogen-progestagen replacement therapy? UK Continuous Combined HRT Study Investigators. *Lancet* 1994; 344(8928): 979-82.
53. HICKEY M, AMERATUNGA D, MARINO JL. Unscheduled bleeding in continuous combined hormone therapy users. *Maturitas* 2011; 70(4): 400-3.
 54. HANGGI W, BERSINGER N, ALTERMATT HJ, BIRKHAUSER MH. Comparison of transvaginal ultrasonography and endometrial biopsy in endometrial surveillance in postmenopausal HRT users. *Maturitas* 1997; 27(2): 133-43.
 55. KURTAY G, BERKER B, DEMIREL C. Transvaginal ultrasonographic assessment of the endometrium in asymptomatic, postmenopausal women using different HRT regimens containing tibolone or estrogen. *J Reprod Med* 2004; 49(11): 893-8.
 56. MOSSA B, IMPERATO F, MARZIANI R, PERNIOLA F, MELLUSO J, PERNIOLA G, ET AL. Hormonal replacement therapy and evaluation of intrauterine pathology in postmenopausal women: a ten-year study. *Eur J Gynaecol Oncol* 2003; 24(6): 507-12.
 57. VARNER RE, SPARKS JM, CAMERON CD, ROBERTS LL, SOONG SJ. Transvaginal sonography of the endometrium in postmenopausal women. *Obstet Gynecol* 1991; 78(2): 195-9.
 58. OMODEI U, FERRAZZIA E, RUGGERI C, PALAI N, FALLO L, DORDONI D, ET AL. Endometrial thickness and histological abnormalities in women on hormonal replacement therapy: a transvaginal ultrasound/hysteroscopic study. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2000; 15(4): 317-20.
 59. ABDULKAREEM IH, ZURMI IB. Review of hormonal treatment of breast cancer. *Niger J Clin Pract* 2012; 15(1): 9-14.
 60. CUZICK J, SESTAK I, BONANNI B, COSTANTINO JP, CUMMINGS S, DECENSI A, ET AL. Selective oestrogen receptor modulators in prevention of breast cancer: an updated meta-analysis of individual participant data. *Lancet* 2013; 381(9880): 1827-34.
 61. MACHADO F, RODRÍGUEZ JR, LEÓN JP, PARRILLA JJ, ABAD L. Tamoxifen and endometrial cancer. Is screening necessary? A review of the literature. *Eur J Gynaecol Oncol* 2005; 26(3): 257-65.
 62. FISHMAN M, BODA M, SHEINER E, ROTMENSCH J, ABRA-MOWICZ J. Changes in the sonographic appearance of the uterus after discontinuation of tamoxifen therapy. *J Ultrasound Med* 2006; 25(4): 469-73.
 63. GERBER B, KRAUSE A, REIMER T, MYLONAS I, MAKOVITZKY J, KUNDT G, ET AL. Anastrozole versus tamoxifen treatment in postmenopausal women with endocrine-responsive breast cancer and tamoxifen-induced endometrial pathology. *Clin Cancer Res* 2006; 12(4): 1245-50.
 64. SCHMIDT D. [Changes in the endometrium after tamoxifen therapy]. *Pathologie* 2006; 27(1): 27-32.
 65. ACOG committee opinion. No. 336: Tamoxifen and uterine cancer. *Obstet Gynecol* 2006; 107(6): 1475-8.
 66. BERLIERE M, RADIKOV G, GALANT C, PIETTE P, MARBAIX E, DONNEZ J. Identification of women at high risk of developing endometrial cancer on tamoxifen. *Eur J Cancer* 2000; 36 Suppl 4: S35-6.
 67. LINKOV F, EDWARDS R, BALK J, YURKOVETSKY Z, STADTERMAN B, LOKSHIN A, ET AL. Endometrial hyperplasia, endometrial cancer and prevention: gaps in existing research of modifiable risk factors. *Eur J Cancer* 2008; 44(12): 1632-44.
 68. AEDO S, ARAB C, LIRA J, RUBIO J, CANO F, BERRÍOS C, ET AL. Valor del grosor endometrial ultrasonográfico dado la edad y metrorragia en el diagnóstico de cáncer de endometrio. *Rev Obstet Ginecol Hosp Santiago Oriente Dr Luis Tisné Brousse* 2010; 5(1): 17-22.
 69. AEDO S, IRRIBARRA C, LAIZ D, LIRA J, CORVALÁN J, RUBIO J, ET AL. 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.
 70. ALLARD JÉ, MAXWELL GL. Race disparities between black and white women in the incidence, treatment, and prognosis of endometrial cancer. *Cancer Control* 2009; 16(1): 53-6.
 71. MEYER LA, BROADDUS RR, LU KH. Endometrial cancer and Lynch syndrome: clinical and pathologic considerations. *Cancer Control* 2009; 16(1): 14-22.
 72. SCHMELEER KM, LU KH. Gynecologic cancers associated with Lynch syndrome/HNPCC. *Clin Transl Oncol* 2008; 10(6): 313-7.
 73. SMITH RA, COKKINIDES V, BROOKS D, SASLOW D, BRAWLEY OW. Cancer screening in the United States, 2010: a review of current American Cancer Society guidelines and issues in cancer screening. *CA Cancer J Clin* 2010; 60(2): 99-119.
 74. Canadian Task Force on Preventive Health Care. New grades for recommendations from the Canadian Task Force on Preventive Health Care. *CMAJ* 2003; 169(3): 207-8
 75. 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): iii-iv, 1-139.
 76. SHUSHAN A, REVEL A, ROJANSKY N. How often are endometrial polyps malignant? *Gynecol Obstet Invest* 2004; 58(4): 212-5.
 77. LEV-SAGIE A, HAMANI Y, IMBAR T, HURWITZ A, LAVY Y. The significance of intrauterine lesions detected by ultrasound in asymptomatic postmenopausal patients. *BJOG* 2005; 112(3): 379-81.
 78. LIENG M, QVIGSTAD E, SANDVIK L, JORGENSEN H, LANGBREKKE A, ISTRE O. Hysteroscopic resection of symptomatic and asymptomatic endometrial polyps. *J Minim Invasive Gynecol* 2007; 14(2): 189-94.