

REVISIÓN SISTEMÁTICA

1. Profesor Titular, Departamento de Obstetricia y Ginecología, Facultad de Medicina, Universidad Nacional de Colombia

Conflicto de intereses: ninguno

Financiamiento: Financiado por el autor

Declaro que el material contenido en el manuscrito no ha sido publicado previamente o remitido a otra revista biomédica

Recibido: 17 febrero 2021

Aceptado: 10 mayo 2021

Publicación en línea:

Correspondencia:

Mario Arturo González Mariño

Transversal 77 No 162-08, casa 15,
Bogotá D.C, Colombia

57 1 4606061

marioar90@hotmail.com

Citar como: González Mariño MA. Comparación entre las clasificaciones de hiperplasia endometrial. Revisión sistemática y evaluación de calidad. Rev Peru Ginecol Obstet. 2021;67(4). DOI: <https://doi.org/10.31403/rpgo.v67i2360>

Comparación entre las clasificaciones de hiperplasia endometrial. Revisión sistemática y evaluación de calidad

Comparison between endometrial hyperplasia classifications. Systematic review and quality evaluation

Mario Arturo González Mariño¹

DOI: <https://doi.org/10.31403/rpgo.v67i2360>

RESUMEN

Antecedentes. La hiperplasia endometrial se clasifica actualmente en hiperplasia sin atipia o benigna y en lesión precancerosa, hiperplasia atípica / neoplasia intraepitelial endometrioide o EIN, según dos sistemas, el de la Organización Mundial de la Salud (OMS) que modificó sus anteriores clasificaciones en 2014 -aunque la de 1994 sigue siendo muy usada- y el sistema de neoplasia intraepitelial endometrial (EIN). Aún no está claro qué sistema de clasificación de la hiperplasia endometrial debe utilizarse para el control y tratamiento de las pacientes. **Objetivo.** Revisar y evaluar metaanálisis que comparen los sistemas de clasificación para la hiperplasia endometrial de la Organización Mundial de la Salud y el sistema EIN. **Métodos.** Revisión sistemática de estudios de metaanálisis utilizando los términos de búsqueda 'hiperplasia endometrial' en las bases de datos PubMed, Embase y Lilacs. Los metaanálisis finalmente seleccionados se calificaron con la herramienta de evaluación AMSTAR 2. **Resultados.** Se encontraron 154 artículos de los cuales, después de selección y lectura completa, finalmente se extrajeron tres para análisis cualitativo. La calificación de los metaanálisis revisados con la herramienta de evaluación AMSTAR 2 encontró que la confianza general de sus resultados fue críticamente baja. **Conclusiones.** Los datos muestran que la morfometría objetiva en el sistema EIN es más confiable que los criterios de la OMS para evaluar el riesgo de progresión de la hiperplasia endometrial a cáncer. La comparación entre el sistema de la OMS y el sistema subjetivo de EIN dio como resultado valores pronósticos similares. Otro metaanálisis mostró una clara discrepancia entre el sistema de la OMS de 1994 y el sistema EIN. La evaluación mediante la herramienta de evaluación AMSTAR-2 mostró que la confianza general en los resultados de los estudios evaluados fue críticamente baja. **Palabras clave.** Hiperplasia endometrial, Patología, Clasificación, Organización Mundial de la Salud.

ABSTRACT

Background: Endometrial hyperplasia is currently classified into non-atypical or benign hyperplasia and precancerous lesion, atypical hyperplasia/endometrioid intraepithelial neoplasia or EIN, according to two systems, the World Health Organization (WHO) which modified its previous classifications in 2014 -although the 1994 classification is still widely used- and the endometrial intraepithelial neoplasia (EIN) system. It is still unclear which classification system for endometrial hyperplasia should be used for patient management and treatment. **Objective:** To review and evaluate meta-analyses comparing the World Health Organization classification systems for endometrial hyperplasia and the EIN system. **Methods:** Systematic review of meta-analysis studies using the search terms "endometrial hyperplasia" in PubMed, Embase and Lilacs databases. The meta-analyses finally selected were scored using the AMSTAR 2 assessment tool. **Results:** We found 154 articles of which, after selection and complete reading, three were finally extracted for qualitative analysis. The rating of the meta-analyses reviewed with the AMSTAR 2 assessment tool found that the overall confidence of their results was critically low. **Conclusions:** The data show that objective morphometry in the EIN system is more reliable than the WHO criteria for assessing the risk of progression of endometrial hyperplasia to cancer. Comparison between the WHO system and the subjective EIN system resulted in similar prognostic values. Another meta-analysis showed a clear discrepancy between the 1994 WHO system and the EIN system. Evaluation using the AMSTAR-2 assessment tool showed that the overall confidence in the results of the evaluated studies was critically low.

Key words: Endometrial hyperplasia, Pathology, Classification, World Health Organization.



INTRODUCCIÓN

La hiperplasia endometrial es un espectro de alteraciones morfológicas que van desde cambios benignos hasta enfermedad premaligna caracterizada por cambios hiperplásicos en las estructuras glandulares y estromales del endometrio que recubren la cavidad uterina, con preponderancia de un aumento en la relación glándula/estroma en comparación con el endometrio proliferativo normal⁽¹⁾. La importancia clínica de la hiperplasia endometrial radica en el riesgo asociado de progresión a cáncer de endometrio de tipo endometriode, considerando a las formas atípicas de hiperplasia endometrial como lesiones premalignas⁽²⁾. La mayoría de los casos de hiperplasia resultan de niveles altos de estrógenos con niveles insuficientes de progesterona⁽³⁻⁵⁾. Pero, algunos estudios han encontrado que la hiperplasia endometrial atípica / neoplasia intraepitelial endometriode (AEH/EIN, por sus siglas en inglés) emerge como un proceso clonal que comienza como una lesión localizada generalmente en un contexto de hiperplasia sin atipia⁽⁶⁾.

Se han propuesto muchas clasificaciones para la hiperplasia endometrial. Sin embargo, la más utilizada es la propuesta por la Organización Mundial de la Salud (OMS), en 1994, basada en la complejidad de la arquitectura glandular (simple o compleja) y en características citológicas (nucleares), como hiperplasia o hiperplasia atípica⁽¹⁾, determinando cuatro categorías de hiperplasia endometrial: hiperplasia simple, hiperplasia compleja, hiperplasia simple con atipia e hiperplasia compleja con atipia⁽⁵⁾. Esta clasificación ha sido criticada por su baja reproducibilidad y falta de soporte patogénico y molecular⁽⁷⁻¹⁰⁾, por lo cual se propuso un sistema alternativo [la neoplasia intraepitelial endometrial (sistema EIN)] para mejorar el diagnóstico diferencial^(2,7-9). El sistema EIN separa la hiperplasia endometrial en benigna y EIN, de acuerdo con una combinación de parámetros morfológicos que son evaluables objetiva o subjetivamente⁽¹¹⁾. Se basa en las características nucleares y arquitectónicas de la hiperplasia endometrial, que se evalúan objetivamente a través de un análisis morfométrico computarizado. El análisis de la relación glándula a estroma, perímetro glandular y diámetro nuclear permite el cálculo de una puntuación de pronóstico (puntuación D)^(7,8) y la clasifica

como 'benigna' si la puntuación $D \geq 1$ y 'EIN' si la puntuación $D < 1$ ^(2, 8, 12). No obstante, el puntaje D no está muy extendido, debido a los costos de una estación de trabajo de morfometría⁽⁸⁾. Para una aplicación más simple y amplia de dicho sistema se desarrolló una clasificación sustituta de evaluación subjetiva del sistema EIN. Los criterios subjetivos de EIN para lesión precancerosa incluyen aumento de la proporción de glándula a estroma, diferencias citológicas con el endometrio adyacente, dimensiones de la lesión y la exclusión de condiciones benignas que simulan hiperplasia endometrial, así como también el carcinoma endometrial invasivo⁽¹¹⁾.

La clasificación de la OMS de 1994 fue revisada en 2003, eliminando la categoría de hiperplasia endometrial simple atípica, dejando las de hiperplasia simple, compleja y atípica^(13,14). Sin embargo, dado el impacto científico del sistema EIN, en 2014 la OMS propuso una clasificación dual de 'sin atipia' y atípica, estableciendo la diferencia entre benigna y premaligna (hiperplasia endometrial atípica / neoplasia intraepitelial endometriode), con base en la atipia citológica⁽¹⁴⁾. Esta clasificación reporta 'EIN', lo que puede crear confusión, porque no está claro si hace referencia al sistema EIN mencionado anteriormente (aunque la clasificación de la OMS de 2014 no está bien integrada con los criterios de EIN)⁽¹⁴⁾.

El sistema de clasificación de la OMS sigue siendo el más utilizado y comunicado en la literatura, pero varias instituciones prefieren el EIN basándose en varios estudios que respaldan una mejor reproducibilidad y precisión en comparación con el sistema de la OMS^(9,10,15).

Los estudios de tipo metaanálisis que comparan las clasificaciones del sistema de la OMS y EIN, seleccionados a través de la revisión sistemática, se presentan y califican con la herramienta AMSTAR 2, que permite la evaluación crítica de revisiones sistemáticas que incluyen estudios aleatorizados o no aleatorizados, así como aquellos con ambos diseños en intervenciones sanitarias⁽¹⁶⁾ (Apéndice A).

MÉTODOS

Se realizó una búsqueda de publicaciones utilizando las palabras clave 'Endometrial Hyperplasia' en las bases de datos PubMed y Embase con



los filtros de metaanálisis y año (de 2005 a 2021) y Lilacs, con las palabras clave en español y el filtro de revisión sistemática, en diciembre de 2020 y enero de 2021. Los artículos recuperados fueron cribados por el título y el resumen de forma independiente con otro evaluador, acordando leer el artículo completo en caso de discrepancia para tomar la decisión de su escogencia después de la lectura. También se revisaron las listas de referencias de los artículos identificados en esta búsqueda. Los artículos seleccionados de este cribado fueron estudiados por el autor con el artículo completo, determinando su relevancia para la revisión. Los metaanálisis finalmente extraídos se calificaron con la herramienta de evaluación AMSTAR 2.

RESULTADOS

Las búsquedas en las bases de datos encontraron 154 artículos. Todos ellos fueron tamizados, eligiendo cinco publicaciones para revisión completa por parte del autor. Luego de cumplida esta evaluación, finalmente se extrajeron tres metaanálisis para análisis cualitativo (figura 1).

Las dos exclusiones finales (Travaglino y col.⁽¹⁴⁾ y Doherty y col.⁽¹⁷⁾) se hicieron porque estos me-

taanálisis no compararon las clasificaciones de hiperplasia endometrial.

A continuación, se presentan algunos resultados interesantes de los estudios incluidos. La calificación de los ítems en los estudios analizados con la herramienta de evaluación AMSTAR 2 se presenta en la tabla 1.

En un metaanálisis de estudios que evaluaron la hiperplasia endometrial tanto por la clasificación de la OMS 1994 como por el sistema EIN, se incluyeron ocho estudios (1 352 hiperplasias). La congruencia con los criterios de EIN fue regular en la hiperplasia no atípica, 0,241, y moderada en la hiperplasia atípica, 0,815⁽¹⁸⁾.

En otro estudio se evaluó la confiabilidad del sistema de la OMS, la puntuación D y el sistema EIN subjetivo en la gradación del riesgo de progresión a cáncer en la hiperplasia endometrial. Se incluyeron doce estudios en el metaanálisis (se excluyó el único estudio con alto riesgo de sesgo). El RR agrupado para la progresión a cáncer en el sistema de la OMS tuvo RR de 8,74 (IC del 95%: 6,66-11,47). La puntuación D objetiva RR de 29,22 (IC del 95%: 13,24 a 64,51), significativamente más alto que el de la OMS ($p = 0,005$). El sistema de EIN subjetivo con RR de 19,37 (IC 95% 5,86-64,01) fue intermedio entre la puntuación OMS y D, sin diferencias significativas ($p = 0,20$ y $p = 0,57$, respectivamente)⁽¹²⁾.

Travaglino, y col.⁽¹⁰⁾ revisaron las clasificaciones subjetivas de hiperplasia endometrial (OMS o EIN) para determinar su valor pronóstico en la evaluación del riesgo de cáncer coexistente. Los criterios de la OMS mostraron una OR de 11,15 (IC 95% 7,65-16,24), sensibilidad de 0,86 (IC del 95%: 0,82-0,90) y una especificidad de 0,67 (IC del 95%: 0,64-0,70) para el cáncer coexistente. El sistema subjetivo de EIN mostró una OR similar (11,85, IC del 95%: 4,91 a 28,62; $p = 0,90$), mayor sensibilidad (0,98, IC del 95%: 0,94 a 0,99) y menor especificidad (0,29, IC del 95%: 0,24 a 0,34).

FIGURA 1. FLUJO DE INFORMACIÓN A TRAVÉS DE LAS DIFERENTES FASES DE LA REVISIÓN SISTEMÁTICA.

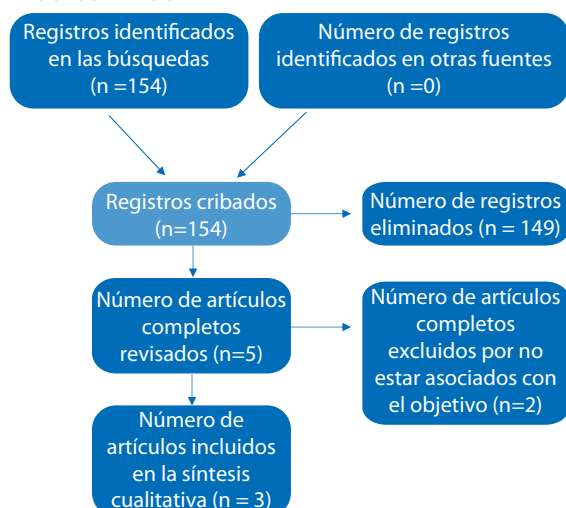


TABLA 1. VALORACIÓN DE CADA DOMINIO EN LOS METAANÁLISIS REVISADOS CON LA HERRAMIENTA DE EVALUACIÓN CRÍTICA PARA REVISIONES AMSTAR 2⁽¹⁶⁾.

Pregunta / Autor	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	Clasificación
Travaglino y col. ⁽¹⁰⁾	S	P	N	P	S	N	N	P	P	N	N	S	N	S	N	N	CB
Raffone y col. ⁽¹²⁾	S	P	N	P	S	N	N	P	P	N	N	S	N	S	N	S	CB
Travaglino y col. ⁽¹⁰⁾	S	P	N	P	S	N	S	P	P	N	N	S	N	S	N	N	CB

S: Sí; P: parcialmente sí; N: no. CB: críticamente bajo.



DISCUSIÓN

El sistema de clasificación más utilizado para la hiperplasia endometrial es el propuesto por la Organización Mundial de la Salud (OMS), en 1994, y revisado posteriormente^(2,7,9). La clasificación de la OMS 2014 identifica la atipia citológica como el criterio crucial de premalignidad, sin tener en cuenta la complejidad de la arquitectura^(6,10); designa la hiperplasia endometrial atípica (HA) / neoplasia intraepitelial endometriode (EIN) como premaligna y la hiperplasia endometrial sin atipia como benigna^(6,12).

La clasificación de la OMS de 2014 reconoció la naturaleza dual de la hiperplasia endometrial propuesta por el sistema EIN. La limitante de dicha clasificación es que, a pesar de referirse al sistema EIN, no establece claramente los cambios en los criterios adoptados para categorizar la hiperplasia endometrial, quedando de esta manera la atipia citológica como el único parámetro importante para reconocer lesiones precancerosas. Sin embargo, se ha demostrado que los cambios citológicos en las lesiones precancerosas de endometrio pueden ser sutiles. Por tanto, una aplicación del sistema de la OMS basada únicamente en la atipia citológica puede pasar por alto muchas de estas lesiones con un riesgo significativo de progresión a malignidad. Por el contrario, un diagnóstico erróneo de lesión precancerosa puede dar lugar a un sobretratamiento. El sistema EIN especifica que el criterio arquitectónico de apiñamiento glandular es necesario para un diagnóstico de lesión precancerosa y propone un método alternativo para evaluar la atipia citológica, basado en la comparación con el endometrio de fondo en lugar de criterios absolutos⁽¹⁸⁾.

Aún no está claro qué sistema de clasificación de la hiperplasia endometrial debe usarse globalmente para dirigir el manejo de las pacientes⁽¹²⁾. La hiperplasia endometrial benigna puede seguirse sin ningún tratamiento cuando es asintomática; de lo contrario, se pueden usar progestágenos. Por otro lado, la hiperplasia endometrial premaligna requiere histerectomía; en casos seleccionados (deseo de preservar la fertilidad, contraindicación para la cirugía), se puede optar por un tratamiento conservador, utilizando progestágenos solos o junto con resección histeroscópica^(13,19,20).

Para definir si la clasificación de la OMS de 1994 se puede trasladar directamente al sistema EIN, se realizó un metaanálisis⁽¹⁸⁾, encontrando que la clasificación de la OMS de 1994 solo tiene una ligera concordancia con el sistema EIN; aproximadamente una cuarta parte de la hiperplasia sin atipia cumplió los criterios del sistema EIN para lesión premaligna y casi una quinta parte de la categoría de hiperplasia atípica de la OMS de 1994 fue encontrada como benigna según los criterios de EIN, con una concordancia moderada. El estudio concluyó que la clasificación de la OMS de 1994 no es concordante con el sistema EIN y no se puede trasladar directamente a una clasificación dual.

El riesgo de progresión a cáncer en la hiperplasia endometrial se evaluó según la clasificación OMS de 1994 y el sistema EIN (evaluación objetiva y subjetiva)⁽¹²⁾, concluyendo que los criterios EIN con puntaje D fueron significativamente más confiables que los criterios de la OMS, pero los criterios subjetivos de EIN no mostraron una superioridad significativa sobre la OMS.

Para establecer cuál de las clasificaciones subjetivas de hiperplasia endometrial (OMS o EIN) tiene un mejor valor pronóstico al evaluar el riesgo de cáncer coexistente, se desarrolló un estudio⁽¹⁰⁾ que encontró valores pronósticos similares para el sistema de la OMS y el sistema EIN subjetivo. Sin embargo, los criterios EIN parecen ser más sensibles y, por tanto, más adecuados para la identificación inicial de las mujeres que necesitan tratamiento, mientras que los criterios de la OMS, basados en la atipia citológica, parecen ser más específicos para predecir el riesgo de cáncer coexistente; por lo que los autores proponen que se considere una integración del sistema EIN con la atipia citológica.

El papel de los biomarcadores también se ha estudiado en la clasificación de la hiperplasia endometrial. La clasificación AH / EIN de la OMS de 2014 contiene muchos de los cambios genéticos observados en el carcinoma de endometrio de tipo endometriode. Estos incluyen inestabilidad de microsátélites, inactivación de PAX2 y mutación de PTEN, KRAS y CTNNB1 (β -catenina)⁽⁶⁾. Sin embargo, ninguno de ellos diagnostica la enfermedad ni es útil en el pronóstico con suficiente precisión para aplicarse en la práctica clínica⁽²¹⁾.



Las valoraciones de la calidad en los metaanálisis evaluados calificaron la confianza general en los resultados de las revisiones como críticamente bajas según la herramienta AMSTAR 2. Esto significa que las revisiones tienen más de una falla crítica y no se debe confiar en ellas para proporcionar un resumen preciso y completo de los estudios disponibles⁽¹⁶⁾.

CONCLUSIONES

Se han propuesto e incluido en la práctica clínica muchos sistemas de clasificación diferentes para la hiperplasia endometrial. La clasificación OMS de 1994 representó un avance importante en la estandarización de la terminología en todo el mundo, pero limitaciones como su escasa reproducibilidad y la falta de base patogénica y molecular promovieron la aceptación del sistema EIN. Los datos muestran que la morfometría objetiva en el sistema EIN es más confiable que los criterios de la OMS para evaluar el riesgo de progresión de la hiperplasia endometrial a cáncer. Un estudio comparativo entre el sistema de la OMS y el sistema EIN subjetivo arrojó valores pronósticos similares, aunque la integración del sistema EIN con la atipia citológica podría obtener un mejor rendimiento. Otro metaanálisis mostró una clara discrepancia entre el sistema de la OMS de 1994 y el sistema EIN. Se requieren biomarcadores útiles en la práctica clínica para el diagnóstico y pronóstico de la hiperplasia endometrial. La evaluación de los metaanálisis con la herramienta AMSTAR 2 mostró que la confianza general en los resultados de los estudios evaluados fue críticamente baja.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Tavassoli FA, Devilee P(eds). World Health Organization classification of tumours. Pathology and genetics of tumours of the breast and female organs. IARC press-.Lyon 2003. ISBN 92832 2412 4.
2. Sanderson PA, Critchley HOD, Williams ARW, Arends MJ, Saunders PT. New concepts for an old problem: the diagnosis of endometrial hyperplasia: results from a 2017;23(2);232-54. doi: 10.1093/humupd/dmw042
3. Ricci E, Moroni S, Parazzini F, Surace M, Benzi G, Salerio B, et al. Risk factors for endometrial hyperplasia: results from a case-control study. *Int Gynecol Cancer*. 2002;12:257-60. doi: 10.1046/j.1525-1438.2002.01105.x
4. Reed SD, Newton KM, Clinton WL, Epplein M, Garcia R, Allison K, et al. Incidence of endometrial hyperplasia. *Am J Obstet Gynecol*. 2009;200:678.e1-6. doi: 10.1016/j.ajog.2009.02.032
5. Sobczuk K, Sobczuk A. New classification system of endometrial hyperplasia WHO 2014 and its clinical implications. *Menopause Rev*. 2017;16(3):107-11. doi: 10.5114/pm.2017.70589
6. Kurman R, Carcangiu M, Herrington C, Young R, eds. World Health Organization classification of tumors of female reproductive organs. 4th ed. Lyon: IARC Press, 2014.
7. Mutter GL. Endometrial intraepithelial neoplasia (EIN): will it bring order to chaos? The Endometrial Collaborative Group. *Gynecol. Oncol*. 2000;76(3):287-90. doi: 10.1006/gyno.1999.5580
8. Baak JP, Mutter GL. EIN and WHO94. *J Clin Pathol*. 2005;58(1):1-6. doi: 10.1136/jcp.2004.021071
9. Baak JP, Mutter GL, Robboy S, Van Diest P J, Uytterlinde AM, Orboet A, et al. The molecular genetics and morphometry-based endometrial intraepithelial neoplasia classification system predicts disease progression in endometrial hyperplasia more accurately than the 1994 World Health Organization classification system. *Cancer*. 2005;103 (11);2304-12. doi: 10.1002/cncr.21058
10. Travaglino A, Raffone A, Saccone G, Mollo A, De Placido G, Insabato L, Zullo F. Endometrial hyperplasia and the risk of coexistent cancer: WHO versus EIN criteria. *Histopathology*. 2019;74(5):676-87. doi: 10.1111/his.13776
11. Hecht JL, Ince TA, Baak JP, Baker HE, Ogden MW, Mutter GL. Prediction of endometrial carcinoma by subjective endometrial intraepithelial neoplasia diagnosis. *Mod Pathol*. 2005;18:324-30. doi:10.1038/modpathol.3800328
12. Raffone A, Travaglino A, Saccone G, Insabato L, Mollo A, De Placido G, et al. Endometrial hyperplasia and progression to cancer: which classification system stratifies the risk better? A systematic review and meta-analysis. *Arch Gynecol Obstet*. 2019;299(5):1233-42. doi: 10.1007/s00404-019-05103-1
13. Trimble CL, Method M, Leitao M, Lu K, Ioffe O, Hampton M, et al. Management of endometrial precancers. *Obstet Gynecol*. 2012;120(5):1160-75. doi: 10.1097/aog.0b013e31826bb121
14. Travaglino A, Raffone A, Saccone G, Mollo A, De Placido G, Mascolo M, et al. Complexity of glandular architecture should be reconsidered in the classification and management of endometrial hyperplasia. *APMIS*. 2019;127(6):427-34. doi: 10.1111/apm.12945
15. Usubutun A, Mutter GL, Saglam A, Dolgun A, Ozkan EA, Ince T, et al. Reproducibility of endometrial intraepithelial neoplasia diagnosis is good, but influenced by the diagnostic style of pathologists. *Mod Pathol*. 2012;25(6):877-84. doi: 10.1038/modpathol.2011.220
16. Shea B, Reeves B, Wells G, Thuku M, Hamel C, Moran J, et al. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. *BMJ*. 2017;358:j4008. doi: 10.1136/bmj.j4008
17. Travaglino A, Raffone A, Saccone G Mascolo M, Guida M, Mollo A, et al. Congruence between 1994 WHO classification of endometrial hyperplasia and endometrial intraepithelial neoplasia system. *Am J Clin Pathol*. 2020;153:40-8. doi: 10.1093/ajcp/aqz132



18. Doherty MT, Sanni OB, Coleman HG, Cardwell CR, McCluggage WG, Quinn D, et al. Concurrent and future risk of endometrial cancer in women with endometrial hyperplasia: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2020;15(4):e0232231. doi: 10.1371/journal.pone.0232231
19. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists (RCOG) and the British Society for Gynaecological Endoscopy (BSGE). Management of Endometrial Hyperplasia. Enero 3, 2021. https://www.rcog.org.uk/globalassets/documents/guidelines/green-top-guidelines/gtg_67_endometrial_hyperplasia.pdf
20. The American College of Obstetricians and Gynecologists Committee Opinion no. 631. Endometrial intraepithelial neoplasia. *Obstet Gynecol*. 2015;125(5):1272-8. doi: 10.1097/01.AOG.0000465189.50026.20
21. Hutt S, Taylor A, Ellis P, Michael A, Butler-Manuel S, Chatterjee J. The role of biomarkers in endometrial cancer and hyperplasia: a literature review. *Acta Oncol*. 2019;58(3):342-52. doi: 10.1080/0284186X.2018.1540886

APÉNDICE A

AMSTAR 2. Herramienta para la evaluación crítica de revisiones sistemáticas en estudios de intervención en salud, basada en Shea y col⁽¹⁶⁾.

1. ¿Las preguntas de investigación y los criterios de inclusión para la revisión incluyeron los componentes de PICO *?
2. ¿El reporte de la revisión contiene una declaración explícita de que los métodos de la revisión fueron establecidos con anterioridad a su realización y justifica cualquier desviación significativa del protocolo?
3. ¿Los autores de la revisión explicaron su decisión sobre los diseños de estudio a incluir en la revisión?
4. ¿Los autores de la revisión utilizaron una estrategia de búsqueda bibliográfica exhaustiva?
5. ¿Los autores de la revisión realizaron la selección de estudios por duplicado?
6. ¿Los revisores realizaron la extracción de datos por duplicado?
7. ¿Los autores de la revisión proporcionaron una lista de estudios excluidos y justificaron las exclusiones?
8. ¿Los autores de la revisión describieron los estudios incluidos con suficiente detalle?
9. ¿Los autores de la revisión utilizaron una técnica satisfactoria para evaluar el riesgo de sesgo (RoB) en los estudios individuales que se incluyeron en la revisión?
10. ¿Los autores de la revisión informaron sobre las fuentes de financiación de los estudios incluidos en la revisión?
11. Si se realizó un metaanálisis, ¿los revisores utilizaron métodos apropiados para la combinación estadística de resultados?
12. Si se realizó un metaanálisis, ¿evaluaron los revisores el impacto potencial de RoB en los estudios individuales sobre los resultados del metaanálisis u otra síntesis de evidencia?
13. ¿Los autores de la revisión tuvieron en cuenta el RoB en los estudios individuales al interpretar / discutir los resultados de la revisión?
14. ¿Los autores de la revisión proporcionaron una explicación y un análisis satisfactorios de cualquier heterogeneidad observada en los resultados de la revisión?
15. Si realizaron una síntesis cuantitativa, ¿los autores de la revisión llevaron a cabo una investigación adecuada del sesgo de publicación (sesgo de estudio pequeño) y discutieron su posible impacto en los resultados de la revisión?
16. ¿Los autores de la revisión informaron sobre posibles fuentes de conflicto de intereses, incluida la financiación que recibieron para realizar la revisión?

*PICO= population, intervention, control group and outcome