

UTILIDAD DE LA CROMOHISTEROSCOPIA EN LA EVALUACIÓN DEL ENDOMETRIO

HOSPITAL DE SAN JOSE DE BOGOTA DC, COLOMBIA FEBRERO - OCTUBRE 2014

José Mauricio Niño MD*, Néstor Wandurraga MD*, Henry Octavio Rodríguez MD**, Carlos Giovanni Castro MD**, Rodrigo Ernesto Rodríguez MD**, Ángel David Miranda MD***, Sergio Augusto Parra MD****, Carlos Humberto Pérez MD****

Resumen

Objetivo: determinar el rendimiento operativo de la cromohisteroscopia (CHC) en la evaluación del endometrio en el Hospital de San José de Bogotá DC, Colombia, entre febrero y octubre 2014. **Metodología:** se incluyeron 97 mujeres adultas a quienes se aplicaron 5 cc de azul de metileno al 1% en la cavidad endometrial y por histeroscopia se determinó la presencia de manchas oscuras de donde se tomaron biopsias dirigidas (estándar de oro). Mediante una hoja *excel* y base de datos *stata13*® se calcularon las características operativas por medio de tablas de contingencia, se compararon la CHC y la histeroscopia convencional (HC) por medio de la prueba de McNemar y se evaluó la concordancia entre evaluadores y técnicas por medio del coeficiente kappa. **Resultados:** la principal indicación fue hemorragia uterina anormal (80,41%) realizada en premenopáusicas (78,35%) con edad alrededor de 45 años que presentaban sobrepeso. La microscopía detectó un caso de cáncer endometrial, uno de hiperplasia endometrial y cuatro de endometritis crónica. La sensibilidad y valor predictivo negativo de la CHC fue 100%, la especificidad 39,8% y el VPP 1,7% para cáncer e hiperplasia. Para endometritis la sensibilidad fue 50%, especificidad 38,9%, VPP 3,5% y VP 94,6%. No hubo diferencias estadísticas entre CHC y la HC. El acuerdo entre evaluadores fue de 79,12% y entre técnicas de 54,64%. **Conclusión:** la CHC en hemorragia uterina anormal puede aportar un mayor rendimiento para el diagnóstico de patologías malignas y premalignas que la HC por el alto valor predictivo negativo encontrado.

Palabras clave: cromohisteroscopia, histeroscopia, cáncer endometrial, hiperplasia endometrial, endometritis.

Abreviaturas: CHC, cromohisteroscopia; HC, histeroscopia convencional; HUA, hemorragia uterina anormal.

EVALUATION OF ENDOMETRIUM BY CHROMOHYSTEROSCOPY

Abstract

Objective: to assess the efficacy of chromohysteroscopy (CHC) for evaluation of endometrium at Hospital de San José de Bogotá DC, Colombia, between February and October 2014. **Methodology:** ninety-seven adult women were included.

Fecha recibido: abril 7 de 2015 - Fecha aceptado: mayo 7 de 2015

* Residentes de segunda especialidad en Cirugía Endoscópica Ginecológica, Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud. Bogotá DC, Colombia.

** Especialista en Cirugía Endoscópica Ginecológica, Instructor Asistente, Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud. Bogotá DC, Colombia.

*** Especialista en Cirugía Endoscópica Ginecológica, Profesor Asistente, Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud. Bogotá DC, Colombia.

**** Especialista en Cirugía Endoscópica Ginecológica, Profesor Titular, Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud. Bogotá DC, Colombia.

ded. Five milliliters of 1% methylene blue dye was introduced into the uterine cavity through the hysteroscopic inlet. Biopsies were obtained from dark stained areas (gold standard) identified by hysteroscopy. Operating characteristics were based on contingency tables using Excel and Stata13® data bases. CHC and conventional hysteroscopy (CH) were compared using the McNemar test and inter-evaluator and techniques agreement was assessed using the kappa coefficient. Results: the main indication was abnormal uterine bleeding (80.41%) in premenopausal women (78.35%) with overweight aged around 45 years. Microscopic examination revealed one case of endometrial cancer, one case of endometrial hyperplasia and four cases of chronic endometritis. Sensitivity and negative predictive value (VPN) were 100% for CHC, specificity 39.8% and VPP 1.7% for cancer and hyperplasia, and sensitivity was 50%, specificity 38.9%, VPP 3.5% and VPN 94.6% for endometritis. There was no significant difference between CHC and CH. Agreement between evaluators was 79.12% and between techniques 54.64%. Conclusion: the high negative predictive value results obtained suggest that the performance of CHC may be superior to CH in diagnosing malignant and premalignant conditions in cases of abnormal uterine bleeding.

Key words: chromohysteroscopy, hysteroscopy, endometrial cancer, endometrial hyperplasia, endometritis

Introducción

La hemorragia uterina anormal (HUA) suele estudiarse mediante dilatación y curetaje. No obstante hay una tendencia hacia el uso de técnicas mínimamente invasivas como la ecografía, la biopsia endometrial ambulatoria y la histeroscopia.¹ Esta última se considera procedimiento seguro y bien tolerado que se utiliza en Europa y América del Norte para la evaluación de la HUA.¹ Sin embargo, existe debate sobre el valor de la histeroscopia en el diagnóstico de las enfermedades graves del endometrio como cáncer, hiperplasia o ambos. Se debe a que en concepto de los autores no hay evidencia que correlacione la validación histopatológica con la interpretación visual, lo cual ha llevado a estimaciones imprecisas y heterogéneas.²

La histeroscopia-biopsia ofrece ventajas en cuanto a su capacidad para establecer un diagnóstico visual y la toma simultánea de biopsia dirigida, en especial cuando existen anomalías macroscópicas³, pero cuando no son aparentes y la cavidad endometrial parece normal, las células endometriales podrían ser defectuosas.⁴

Se ha descrito por parte de gastroenterólogos endoscopistas el uso de agentes químicos para identificar epitelios con irregularidades sutiles de la mucosa⁴⁻⁶, utilizando diversos colorantes como el índigo carmín o el azul de metileno, siendo considerada la cromoen-

dosocopia con este último una técnica segura y eficaz para la detección de lesiones colónicas planas vistas en especial en la colitis ulcerosa.^{5,7} También se ha descrito el uso de azul de metileno inyectado en la arteria mesentérica inferior de muestras rectales resecaadas, como un método para aumentar la recolección de los ganglios linfáticos en el estudio anatomopatológico de especímenes por cáncer rectal.⁸ El azul de toluidina también se ha usado en la evaluación de lesiones orales con potencial maligno^{9,10} y para mejorar el diagnóstico de patología endometrial de úteros removidos por miomatosis, inmediatamente después de la histerectomía, por lo cual algunos autores consideran su posible utilidad en la histeroscopia.¹¹ Al igual que con el uso de colorantes en los procedimientos endoscópicos, se han informado algunas técnicas endoscópicas con imágenes de banda estrecha (NBI)¹², en la cual con unos sistemas de filtros ópticos que permiten la modificación de las características espectrales de la luz, por el estrechamiento del ancho de banda de la transmitancia espectral, se facilita la visualización de la microvasculatura de los tejidos, en especial como resultado de la absorción óptica diferencial de luz por la hemoglobina sobretodo en el rango azul. Un procesador de imagen crea una imagen compuesta en color en un monitor, por lo que los vasos capilares aparecen marrón-negro.^{13,14} La histeroscopia-biopsia sigue siendo el estándar de oro para el diagnóstico y en algunos casos el tratamiento de la hemorragia uterina anormal.¹⁵ Bozzini fue el primero en inventar

tal instrumento, siendo informada la primera intervención quirúrgica mediante histeroscopia en 1869, para la remoción de pólipos endometriales.¹⁶

Como el empleo de colorantes puede mejorar la inspección visual y por tanto la detección de lesiones malignas, este estudio tiene como objetivo determinar el rendimiento diagnóstico de la CHC en la detección de cáncer de endometrio, hiperplasia endometrial de alto grado y endometritis crónica en el Hospital de San José de Bogotá DC, Colombia.

Métodos

Estudio de corte transversal para determinar el rendimiento diagnóstico de la CHC. Se incluyeron 97 mujeres adultas que fueron llevadas a histeroscopia diagnóstica entre febrero y octubre 2014 a quienes se aplicó 5 cc del colorante azul de metileno al 1% en la cavidad endometrial a través de una sonda de nelatón # 6 transcervical y luego por histeroscopia se determinó la presencia de manchas oscuras en el endometrio, lugar de donde se tomaron biopsias dirigidas. Esto se correlacionó con los hallazgos reportados en el legrado biopsia de endometrio (estándar de oro). Se excluyeron las pacientes que estuviesen menstruando durante la intervención o en quienes no fuera pertinente la realización de biopsia como por ejemplo las que ingresaban para retiro de DIU.

Las variables analizadas fueron características socio-demográficas y clínicas (edad, paridad, índice de masa corporal, motivo de consulta, antecedentes de HTA crónica, diabetes, obesidad, menopausia), presencia o no de tinción endometrial con manchas oscuras durante la CHC y el resultado de la biopsia endometrial. Se evaluó la concordancia (variabilidad) interobservador en la lectura de las CHC mediante la evaluación de los videos de las cirugías por un segundo observador que desconocía la primera medición y el resultado de la biopsia. La información se extrajo de la historia clínica donde se encontraron registrados los datos de este estudio. La recolección de los datos se hizo en un formato a partir del cual se construyó una base de datos en *microsoft excel*; de allí se exportaron a *stata*

13® y R (por medio de *DTCComPair*), en los cuales se hizo el análisis estadístico.

Se realizó una descripción de la población incluida en este trabajo mediante frecuencias absolutas y relativas, medias con desviaciones estándar o medianas y RIC según la distribución de las distintas variables. Se estimó el porcentaje de pacientes que presentaron tinción con manchas oscuras en la CHC y de cada una de las lesiones detectables en la biopsia.

Para determinar el rendimiento operativo de la CHC se construyeron tablas de 2x2 por cada una de las patologías usando como patrón de oro el resultado del legrado biopsia. Se calculó la sensibilidad (S), especificidad (E), valor predictivo positivo (VPP) y valor predictivo negativo (VPN) con sus respectivos intervalos de confianza (IC) al 95%. Se compararon estas características entre la CHC y la HC por medio de la prueba McNemar asumiendo un error tipo I de 0.05. Se estimó el valor de kappa para evaluar la concordancia interobservador de cada una de las CHC y para valorar la concordancia entre CHC y HC.

Este proyecto fue aprobado por el comité de ética médica de la Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud, del Hospital de San José y de conformidad con las normas éticas establecidas en la declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial y según el artículo 11 de la resolución 8430 de 1993 se consideró una investigación con riesgo mínimo.

Resultados

Descripción de la muestra: durante febrero a octubre de 2014 se reclutaron 97 pacientes que tenían indicada una histeroscopia diagnóstica por parte del servicio de cirugía endoscópica ginecológica del Hospital de San José, de la ciudad de Bogotá D.C. Las características sociodemográficas y clínicas se presentan en la **Tabla 1**. El principal motivo de consulta fue el sangrado genital anormal (80,41%), el promedio de edad fue de 45,16 años y la mayoría de las pacientes presentaban tendencia al sobrepeso (IMC promedio 26,35), en estado premenopáusico (78,35%) y con historia de dos o más eventos obstétricos (70,10%).

Tabla 1. Características sociodemográficas y clínicas (n=97)

Variable	N(%)
Edad	
media (desviación)	45.16 (12.17)
mediana (rango Intercuartílico)	42(37-50)
Paridad	
ninguno	9 (9.28)
uno	20(20.62)
dos o más	68 (70.10)
Índice de masa corporal	
media (desviación)	26,35 (4,46)
mediana (RIQ)	25,7 (22.7-29.7)
Motivo de consulta	
asintomática	3(3.09)
sangrado	78(80.41)
dolor	7(7.22)
infertilidad	6(6.19)
otros	3 (3,09)
Antecedentes	
HTA crónica	18 (18.56)
diabetes	6 (6.19)
obesidad	25(25.77)
otros	29(29.90)
menopausia	21(21.65)

Hallazgos a la cromohisteroscopia en evaluadores 1 y 2: la mayoría de las CHC fueron positivas, con hallazgos de manchas azules oscuras tanto en el evaluador 1 (61,86%) como en el 2 (61,54%) a la aplicación de azul de metileno (**Tabla 2**).

Hallazgos según legrado biopsia y CHC: en la mayoría de los casos (94 pacientes) se realizó legrado ginecológico para diagnóstico adicional comparativo (**Tabla 3**), encontrándose solo un caso de cáncer de endometrio, uno con hiperplasia compleja con atipias y cuatro casos de endometritis crónica. La relación entre los hallazgos del legrado biopsia y la CHC se presentan en las **Tablas 4 y 5**. La CHC arrojó un resultado positivo en el único caso de cáncer de endometrio y también en el único de hiperplasia endometrial de alto grado diagnosticados por histopatología; de las cuatro endometritis por patología

Tabla 2. Hallazgos de manchas oscuras a la CHC

	Sí - n (%)	No - (%)
Evaluador 1 - (n=97)	60 (61.86)	37 (38,14)
Evaluador 2 - (n=91)	56 (61,54)	35(38,43)

Tabla 3. Hallazgos obtenidos por legrado biopsia (n=94)

Por legrado	
Cáncer de endometrio - n (%)	1 (1.06)
Hiperplasia de alto grado - n (%)	1 (1.06)
Endometritis crónica - n (%)	4(4.26)

Tabla 4. CHC del evaluador 1 versus legrado

	Cáncer (n=94)		Hiperplasia (n=93)		Endometritis (n=94)	
	Legrado positivo	Legrado negativo	Legrado positivo	Legrado negativo	Legrado positivo	Legrado negativo
Tinción	1	56	1	56	2	55
No tinción	0	37	0	37	2	35

Tabla 5. CHC del evaluador 2 versus legrado

	Cáncer (n=88)		Hiperplasia (n=88)		Endometritis (n=88)	
	Legrado positivo	Legrado negativo	Legrado positivo	Legrado negativo	Legrado positivo	Legrado negativo
Tinción	1	53	1	53	1	53
No tinción	0	34	0	34	2	32

la CHC dió positiva en dos. Los resultados fueron similares entre los dos evaluadores.

Sensibilidad, especificidad y valores predictivos positivos de la CHC y la HC: la sensibilidad, especificidad y valores predictivos positivos y negativos tanto para la CHC como para la HC, considerando los tres diagnósticos evaluados, se presentan en las **Tablas 6 y 7**. En cáncer de endometrio e hiperplasia endometrial de alto grado se observó una muy buena sensibilidad (100%) y VPN (100%) de la CHC pero con una especificidad (34,4%) y VPP (1,61%) aparentemente bajos. En endometritis crónica fueron bajas la sensibilidad (50%), especificidad (33,3%) y VPP (3,23%) pero fue

Tabla 6. Características operativas de la CHC utilizando las evaluaciones del primer evaluador

Entidad	Sensibilidad % (IC 95 %)	Especificidad % (IC 95 %)	Valor predictivo positivo % (IC 95 %)	Valor predictivo negativo % (IC 95 %)
Cáncer de endometrio	100(2.5-100)	39.88 (29.8-50.5)	1.75 (0.04-9.39)	100 (90.5-100)
Hiperplasia endometrial de alto grado	100(2.5-100)	39.88 (29.8-50.5)	1.75(0.04-9.39)	100 (90.5-100)
Endometritis crónica	50 (6.76-93.2)	38.9 (28.8 - 49,7)	3.51(0,42 - 12,1)	94.6 (81,8- 99,3)
Todos los hallazgos	66.7(22.3 – 95.7))	39.8 (29.5 – 50.8)	7.02 (1.95 – 17))	94.6 (91.8 – 99.3)

Tabla 7. Características operativas de la HC utilizando las evaluaciones del primer evaluador

Entidad	Sensibilidad % (IC 95 %)	Especificidad % (IC 95 %)	Valor predictivo positivo % (IC 95 %)	Valor predictivo negativo % (IC 95 %)
Cáncer de endometrio	100(2.5 - 100)	34.4(24.9 - 45)	1.61(0.04 - 8.66)	100(89.1-100)
Hiperplasia endometrial de alto grado	100(2.5 - 100)	34.4(24.9 - 45)	1.61(0.04 - 8.66)	100(89.1-100)
Endometritis crónica	50(6.76 - 93.2)	33.3(23.7 - 44,1)	3.23(0,39 - 11,2)	93.8(79.2 - 99,2)
Todos los hallazgos	60(14.7 - 94.7))	38.6(28.1 - 49.9)	5.56(1.16 - 15.4))	94.1(80.3 - 99.3)

bueno el VPN (93,8%). Al analizar los hallazgos en forma agrupada (cualquier hallazgo) se obtuvieron resultados similares; sin embargo, estos datos deben interpretarse con precaución por cuanto los intervalos de confianza son muy amplios ya que la prevalencia de las condiciones evaluadas es muy baja para la muestra recolectada.

Comparación de características operativas entre CHC y HC: se comparó la sensibilidad, especificidad y valores predictivos positivos y negativos por medio de la prueba de McNemar siguiendo el procedimiento sugerido por Hielscher 2014¹⁷ para cáncer de endometrio, hiperplasia endometrial y endometritis crónica. Los resultados se observan en las **Tablas 8 a 10**. No se

Tabla 8. Comparación en sensibilidad, especificidad y valores predictivos entre HC y CHC, diagnóstico: cáncer de endometrio

Característica operativa	Prueba	Resultado	IC 95%	Prueba de McNemar	Valor p
Sensibilidad	HC	100	2.5-100	NC	NC
	CHC	100	2.5-100		
Especificidad	HC	34.4	24.9-45	0.4	0.527
	CHC	39.88	29.8-50.5		
Valor predictivo positivo	HC	1.61	0.04-8.66	-0.632	0.527
	CHC	1.75	0.04-9.39		
Valor predictivo negativo	HC	100	89.1-100	0	1
	CHC	100	90.5-100		

HC: histeroscopia convencional; CHC: cromohisteroscopia; NC: no calculado.

encontraron diferencias estadísticas significativas en estas características operativas entre la CHC y la HC en cada una de las tres patologías, ni tampoco al analizar los hallazgos en forma global (**Tabla 11**).

Acuerdo entre evaluadores y entre CHC e HC: entre evaluadores se observó un acuerdo de 79,12% (kappa=0.55, valor p=0,000). Entre CHC y HC se encontró un acuerdo que no tiene significación estadística: 54,64% (kappa=0.0287, valor p=0,388) (**Tabla 12**).

Discusión

Teniendo en cuenta que la histeroscopia es el método actual ideal para estudio y diagnóstico de la HUA,

el empleo de colorantes puede mejorar la inspección visual y por lo tanto la detección de lesiones poco visibles en la no macroscopía, aunque no existen estudios sobre el uso clínico de la CHC en la población ginecológica. Con este estudio se evaluó el rendimiento operativo de la CHC utilizando como colorante azul de metileno.

Los resultados obtenidos respecto a la indicación más frecuente de la histeroscopia diagnóstica u operatoria son similares a los reportados en la literatura, siendo la principal indicación la HUA (80,41%), realizada con más frecuencia en la etapa premenopáusica (78,35%), alrededor de 45 años, las cuales suelen caracterizarse por pacientes con sobrepeso.^{1,3}

La CHC en este estudio tuvo buena sensibilidad (100%) y buen VPN (100%) para diagnóstico histeroscópico de lesiones malignas y premalignas del endometrio que pueden llegar a ser útiles en el contexto clínico de la paciente con HUA. Sin embargo la especificidad (39,8%) y el valor predictivo

Tabla 9. Comparación en sensibilidad, especificidad y valores predictivos entre HC y CHC diagnóstico: hiperplasia de alto grado

Característica operativa	Prueba	Resultado	IC 95%	Prueba de McNemar	Valor P
Sensibilidad	HC	100	2.5-100	NC	NC
	CHC	100	2.5-100		
Especificidad	HC	34.4	24.9-45	0.4	0.527
	CHC	39.88	29.8-50.5		
Valor predictivo positivo	HC	1.61	0.04-8.66	-0.632	0.527
	CHC	1.75	0.04-9.39		
Valor predictivo negativo	HC	100	89.1-100	0	1
	CHC	100	90.5-100		

HC: histeroscopia convencional; CHC: cromohisteroscopia; NC: no calculado.

Tabla 10. Comparación entre sensibilidad, especificidad y valores predictivos entre HC y CHC diagnóstico: endometritis crónica

Característica operativa	Prueba	Resultado	IC 95%	Prueba de McNemar	Valor P
Sensibilidad	HC	50	6.76-93.2	0	1
	CHC	50	6.76-93.2		
Especificidad	HC	33.3	23.7-44.1	0.42	0.516
	CHC	38.9	38.8-49.7		
Valor predictivo positivo	HC	3.23	0.39-11.2	-0.09	0.921
	CHC	3.51	0.42-12.1		
Valor predictivo negativo	HC	93.8	79.2-99.2	-0.16	0.865
	CHC	94.6	81.8-99.3		

HC: histeroscopia convencional; CHC: cromohisteroscopia.

Tabla 11. Comparación entre sensibilidad, especificidad y valores predictivos entre HC y CHC diagnóstico: cualquier hallazgo

Característica operativa	Prueba	Resultado	IC 95%	Prueba de McNemar	Valor P
Sensibilidad	HC	66.7	22.3-95.7	0	1
	CHC	66.7	22.3-95.7		
Especificidad	HC	34.1	24.3-45	0.64	0.423
	CHC	39.8	29.5- 50.8		
Valor predictivo positivo	HC	6.45	1.79-15.7	-0.24	0.808
	CHC	7.02	1.95-17		
Valor predictivo negativo	HC	93.8	79.2-99.2	-0.20	0.835
	CHC	94.6	81.8-99.3		

HC: histeroscopia convencional; CHC: cromohisteroscopia.

Tabla 12. Acuerdo entre evaluadores

Comparación	Acuerdo	Kappa	Error estándar	Valor p
Evaluador 1 versus evaluador 2	79,12%	0,55	0,10	0,000
HC versus CHC	54,64%	0,0287	0,10	0,388

positivo fueron bajos (1,75%). Estos resultados deben interpretarse con precaución teniendo en cuenta que la prevalencia de estas patologías fue baja en nuestro estudio (un caso de cáncer y uno de hiperplasia). En endometritis crónica tuvo buen valor predictivo negativo (94,6%) pero baja sensibilidad (50%) y especificidad (38,9%), hallazgos similares a los reportados por la literatura tanto para cáncer de endometrio e hiperplasia endometrial⁴ como para endometritis crónica.¹³

En la histeroscopia convencional los resultados obtenidos son similares a los de la CHC; de hecho no se observaron diferencias estadísticas significativas en las características operativas en patologías no macroscópicas como el cáncer de endometrio, hiperplasia endometrial de alto grado o endometritis crónica. Aunque la sensibilidad y valores predictivos negativos para cáncer e hiperplasia endometrial es similar a la reportada por la literatura, la especificidad y los valores predictivos positivos son menores.¹³ Esto puede deberse a que en el estudio se incluyeron pacientes con patología estructural macroscópica benigna como pólipos y miomas, los cuales deberían excluirse en futuros estudios de CHC, sin hallazgos macroscópicos para cáncer e hiperplasia endometrial.

En relación con la reproducibilidad de la prueba los resultados obtenidos fueron aceptables, pues se observaron acuerdos estadísticamente significativos entre observadores; sin embargo, este acuerdo puede mejorar si se establecen unos parámetros especiales dentro de la metodología del estudio para la calificación objetiva de la CHC entre positiva o negativa.

Entre las debilidades del estudio encontramos la muestra poblacional la cual a pesar de ser importante tratándose de la accesibilidad a la histeroscopia para pacientes en nuestro sistema de salud, no es suficiente para hallar resultados estadísticos significativos basados en la baja prevalencia de las patologías evaluadas.

Entre las fortalezas están que se realizó en un centro hospitalario de referencia nacional en histeroscopia, lo cual favorece la recolección de la muestra poblacional, contando con profesionales entrenados en la utilización de este tipo de técnicas diagnósticas. Además la

evaluación de la técnica estudiada y del patrón de oro se hizo de manera independiente.

Conclusión

La CHC en el estudio de HUA puede aportar un mayor rendimiento para el diagnóstico de patologías malignas y premalignas que no son bien diagnosticadas por HC. El buen valor predictivo negativo encontrado sugiere la importancia de la CHC para descartar patología maligna y premaligna en pacientes con HMA que no presentan hallazgos macroscópicos a la HC y es posible que también en endometritis crónica.

Referencias

- Clark TJ, Voit D, Gupta JK, Hyde C, Song F, Khan KS. Accuracy of hysteroscopy in the diagnosis of endometrial cancer and hyperplasia: a systematic quantitative review. *JAMA*. 2002; 288(13):1610-21.
- Campo R, Van Belle Y, Rombauts L, Brosens I, Gordts S. Office mini-hysteroscopy. *Hum Reprod Update*. 1999; 5(1):73-81.
- Kotdawala P, Kotdawala S, Nagar N. Evaluation of endometrium in peri-menopausal abnormal uterine bleeding. *J Midlife Health*. 2013; 4(1):16-21.
- Küçük T, Safalı M. "Chromohysteroscopy" for evaluation of endometrium in recurrent in vitro fertilization failure. *J Assist Reprod Genet*. 2008; 25(2-3):79-82.
- Kiesslich R, Neurath MF. Chromoendoscopy in inflammatory bowel disease. *Gastroenterol Clin North Am*. 2012; 41(2):291-302.
- Repici A, Di Stefano AF, Radicioni MM, Jas V, Moro L, Danese S. Methylene blue MMX tablets for chromoendoscopy. Safety tolerability and bioavailability in healthy volunteers. *Contemp Clin Trials*. 2012; 33(2):260-7.
- Su MY, Hsu CM, Ho YP, Chen PC, Lin CJ, Chiu CT. Comparative study of conventional colonoscopy, chromoendoscopy, and narrow-band imaging systems in differential diagnosis of neoplastic and nonneoplastic colonic polyps. *Am J Gastroenterol*. 2006; 101(12):2711-6.
- Klepšyt E, Samalavičius NE. Injection of methylene blue solution into the inferior mesenteric artery of resected rectal specimens for rectal cancer as a method for increasing the lymph node harvest. *Tech Coloproctol*. 2012; 16(3):207-11.
- Güneri P, Epstein JB, Kaya A, Veral A, Kazandı A, Boyacıoğlu H. The utility of toluidine blue staining and brush cytology as adjuncts in clinical examination of suspicious oral mucosal lesions. *Int J Oral Maxillofac Surg*. 2011; 40(2):155-61.
- Gandolfo S, Pentenero M, Broccoletti R, Pagano M, Carrozzo M, Scully C. Toluidine blue uptake in potentially malignant oral lesions in vivo: clinical and histological assessment. *Oral Oncol*. 2006; 42(1):89-95.
- Ozturk M, Ercan CM, Dede M, Yenen MC, Demiriz M, Baser I. Toluidine blue staining in the diagnosis of endometrial pathologies: a preliminary study before chromohysteroscopy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2012; 160(2):191-5.
- Inomata H, Tamai N, Aihara H, Sumiyama K, Saito S, Kato T, et al. Efficacy of a novel auto-fluorescence imaging system with computer-assisted color analysis for assessment of colorectal lesions. *World J Gastroenterol*. 2013; 19(41):7146-53.
- Surico D, Vigone A, Bonvini D, Tinelli R, Leo L, Surico N. Narrow-band imaging in diagnosis of endometrial cancer and hyperplasia: a new option?. *J Minim Invasive Gynecol*. 2010; 17(5):620-5.
- Kisu I, Banno K, Susumu N, Aoki D. Magnifying hysteroscopy with narrow-band imaging for visualization of endometrial lesions. *Int J Gynaecol Obstet*. 2011; 115(1):74-5.
- Guin G, Sandhu SK, Lele A, Khare S. Hysteroscopy in evaluation of abnormal uterine bleeding. *J Obstet Gynaecol India*. 2011; 61(5):546-9.
- Valle RF. Development of hysteroscopy: from a dream to a reality, and its linkage to the present and future. *J Minim Invasive Gynecol*. 2007; 14(4):407-18.
- Stock C, Hielscher T. DTComPair: Comparison of Binary Diagnostic Tests in a Paired Study Design [Computer software manual]. Wien, Austria: Institute for Statistics and Mathematics; 2015. [updated 2014 Feb 16; cited 2015 Jul 20]. Available from: <https://cran.r-project.org/web/packages/DTComPair/DTComPair.pdf>