



Universitat Autònoma de Barcelona

ADVERTIMENT. L'accés als continguts d'aquesta tesi queda condicionat a l'acceptació de les condicions d'ús establertes per la següent llicència Creative Commons:  http://cat.creativecommons.org/?page_id=184

ADVERTENCIA. El acceso a los contenidos de esta tesis queda condicionado a la aceptación de las condiciones de uso establecidas por la siguiente licencia Creative Commons:  <http://es.creativecommons.org/blog/licencias/>

WARNING. The access to the contents of this doctoral thesis it is limited to the acceptance of the use conditions set by the following Creative Commons license:  <https://creativecommons.org/licenses/?lang=en>



Universitat Autònoma de Barcelona

TESIS DOCTORAL

**ESTADIFICACIÓN PREQUIRÚRGICA DEL CARCINOMA ENDOMETRIAL
MEDIANTE ECOGRAFÍA EN DOS Y TRES DIMENSIONES**

Doctoranda:

Montserrat Cubo Abert

Directores:

Profesor Antonio Gil Moreno

Doctor en Medicina y Cirugía por
la Universitat Autònoma de Barcelona

Doctora Berta Díaz Feijoo

Doctora en Medicina i Cirurgia por
la Universitat Autònoma de Barcelona

Tutor:

Profesor Antonio Gil Moreno

Doctor en Medicina y Cirugía por
la Universitat Autònoma de Barcelona

Tesis doctoral inscrita al Programa de Doctorat en Pediatria, Obstetrícia i Ginecologia

Universitat Autònoma de Barcelona, Facultat de Medicina

Departament de Pediatria, Obstetrícia i Ginecologia i Medicina Preventiva i Salut Pública

Barcelona, 2020

Autorización del tutor y los directores de tesis:

El Profesor Antonio Gil Moreno y la Doctora Berta Díaz Feijoo

CERTIFICAN:

Que la tesis doctoral que lleva por título “ESTADIFICACIÓN PREQUIRÚRGICA DEL CARCINOMA ENDOMETRIAL MEDIANTE ECOGRAFÍA EN DOS Y TRES DIMENSIONES”, elaborada por Montserrat Cubo Abert y dirigida por los abajo firmantes, es apta para ser defendida ante el tribunal correspondiente para optar al grado de Doctora en Pediatría, Obstetricia y Ginecología de la Universidad Autónoma de Barcelona.

Profesor Antonio Gil Moreno

Co-director y tutor de tesis

Doctora Berta Díaz Feijoo

Co-directora de tesis

Doctoranda, Montserrat Cubo Abert

Barcelona, 2020

DIRECTORES DE TESIS

Profesor Antonio Gil Moreno

Doctor en Pediatría, Obstetricia y Ginecología y de Medicina Preventiva y Salud Pública de la Universidad Autónoma de Barcelona. Jefe de Servicio de Obstetricia y Ginecología del Hospital de la Dona Vall d'Hebron Barcelona Hospital Campus. Jefe de Investigación del grupo de investigación biomédica en ginecología del Vall d'Hebron Barcelona Hospital Campus (VHIR). Profesor titular del área de Obstetricia y Ginecología del Departamento de Pediatría, Obstetricia y Ginecología y de Medicina Preventiva y Salud Pública de la Universidad Autónoma de Barcelona, con acreditación ANECA y AQU para catedrático

Doctora Berta Díaz Feijoo

Doctora en Pediatría, Obstetricia y Ginecología y de Medicina Preventiva y Salud Pública de la Universidad Autónoma de Barcelona. Profesora asociada al área de Obstetricia y Ginecología del Departamento de Cirugía y especialidades médico-quirúrgicas de la Universidad de Barcelona. Investigadora del Instituto de investigaciones biomédicas August Pi i Sunyer (IDIBAPS). Facultativa Especialista de la Unidad de Ginecología oncológica del Instituto Clínico de Ginecología, Obstetricia y neonatología (ICGON) del Hospital Clínico de Barcelona.

Dedicado a mi madre y a mi hija

A ti mama por ser la mejor compañera de viaje.
Por tu amor incondicional. Por tu paz, tranquilidad, confianza y compañía infinita.

A ti María por tu saber vivir, por tu amor incondicional,
maestra del optimismo, del vivir en el presente y de la felicidad contagiosa.

Os quiero

AGRADECIMIENTOS

Uno de los objetivos que promovieron realizar la estancia formativa en la Unidad de Ginecología Oncológica del Hospital de la Vall d'Hebron en el año 2008 fue hacer una tesis doctoral relacionada con el carcinoma de endometrio. Finalizada la estancia formativa, tuve la suerte de formarme en la Unidad de Ecografía Ginecológica al lado de Juan José Gómez Cabeza, y durante 3 años realicé más de 20.000 ecografías ginecológicas de baja, media y alta complejidad. Gracias, Juanjo. Agradezco al Profesor Jordi Xercavins que me proporcionara las herramientas necesarias para aprender los conocimientos y habilidades fundamentales para el desarrollo de este trabajo de tesis. Que en paz descanse.

Mi más sincero agradecimiento a mis directores de tesis, Profesor Antonio Gil y Doctora Berta Díaz, por darme la oportunidad de llevar a cabo una de mis ilusiones, no hubiera sido posible realizar este estudio sin su apoyo y colaboración constante. Ambos son grandes sabios en metodología científica y expertos en la dirección de trabajos de tesis. Gracias por la paciencia, perseverancia y espíritu crítico.

Uno de los agradecimientos más emotivos va dirigido a nuestras pacientes, temerosas y preocupadas por su vida, por su pronóstico, que han depositado su confianza en nosotros. Ellas han dado su consentimiento para que evolucione y mejore nuestro conocimiento y, en consecuencia, el manejo de su enfermedad.

A todos los compañeros del Hospital de la Vall d'Hebron que se han implicado en diferentes aspectos de este proyecto de tesis, desde los residentes hasta el jefe de servicio. Agradecimiento a todo el personal de enfermería y secretarías que ha coordinado las Unidades de Ginecología Oncológica y Ecografía Ginecológica para atender a las pacientes todos los viernes de 8h a 9h durante 5 años. Tengo la suerte de estar rodeada de profesionales que han simplificado y facilitado en gran medida este trabajo.

Especial agradecimiento a Nuria Rodríguez por toda su gran ayuda incondicional en el desarrollo de este manuscrito. Agradecimiento al profesor Juan Luís Alcázar por confiar en este proyecto y colaborar en la expansión científica de nuestros conocimientos a nivel nacional e internacional. A Santiago Pérez Hoyos por su inestimable colaboración en el diseño de este estudio y el análisis estadístico, y a José Luís Sánchez Iglesias, Ángel García y Marta Vera por su colaboración en el apartado de metodología. A Julián Roldán por acompañarme en mi aprendizaje, evolución y crecimiento personal, por ayudarme a sacar lo mejor de mí y por acompañarme a regresar a la aventura de vivir en el presente, ha sido fundamental para finalizar este manuscrito.

Mi madre es una buena persona, muy trabajadora y responsable. Ha sabido dar a cada uno de sus hijos lo que ha necesitado en cada momento, desde el amor y el sufrimiento,

aceptándonos a cada uno tal y como somos y sin poner límites a nuestras ilusiones. Ella ha conseguido una familia unida, llena de buenas personas, en la que me siento incluida y orgullosa. Una familia que me ha animado en todo momento a ir hacia delante, para seguir con ilusión en la búsqueda del éxito personal. Estoy de acuerdo que el saber no ocupa lugar y que todo está en la mente. Mi padre me ha enseñado, a su manera y sin saberlo, que mi hija está por encima de todo. Que en paz descanse. Muchísimas gracias a todos, nada hubiera sido igual sin vosotros.

He visto crecer a mi hija casi en paralelo con este trabajo de tesis. Pizpireta, emocionada, experta en el arte de vivir en el presente, muy feliz y siempre con una sonrisa en la cara. Ella siempre la princesa, yo convertida en el príncipe Felipe, en Maléfica, en un caballo al galope, en el lobo feroz o en pirata, compaginado a la vez con el arte cervantino de redactar esta memoria de tesis. Quiero agradecerte hija mía las emociones tan potentes que hemos compartido en estos 9 años y que me han servido de fuerza motriz.

Y por último, y no por ello menos importante, agradezco la compañía en este viaje a 'ésta, que va a mi lado sin yo saberlo', al coach del grupo que ha encontrado su nicho de trabajo y que no abandona su liderazgo y crecimiento personal, al cerebro y músculo a partes iguales por sus sabios consejos, a la que siempre ve cualquier solución como "*és una opció*", a la gaceta mesetaria, a la cirujana que me gustaría ser de mayor, a la residente más *crack*, al que "*me ajusta la dosis*" cada vez que hablamos, a mis amigas de Terrassa, y a mis compañeros de camino, y al camino...de Santiago. Gracias por vuestros consejos, gracias por estar ahí.

A todos, gracias y buen camino...

Montserrat Cubo Abert

Médico adjunto | Unidad de Ecografía Ginecológica y Cirugía Endoscópica

Servicio de Ginecología

Hospital de la Dona, Vall d'Hebron Barcelona Hospital Campus

“Yo no soy yo.

Soy éste que va a mi lado sin yo saberlo
que, a veces, voy a ver,y que, a veces, olvido.

El que calla, sereno, cuando hablo,
el que perdona, dulce, cuando odio,
el que pasea por donde no estoy,
el que quedará en pie cuando yo muera.”

Yo no soy yo. Juan Ramón Jiménez

AGRADECIMIENTOS	9
ÍNDICE	17
LISTA DE ABREVIATURAS	23
INTRODUCCIÓN	29
1. EPIDEMIOLOGÍA	31
2. FACTORES DE RIESGO Y PROTECCIÓN.....	31
3. FACTORES PRONÓSTICOS.....	33
4. CLASIFICACIÓN DEL CÁNCER ENDOMETRIAL.....	36
5. PATRÓN DE INVASIÓN MIOMETRIAL MICROSCÓPICA TIPO MELF (<i>MICROCYSTIC, ELONGATED AND FRAGMENTED</i>)	44
6. ESTADIFICACIÓN DEL CÁNCER DE ENDOMETRIO.....	46
7. ESTADIFICACIÓN PREQUIRÚRGICA DEL CARCINOMA ENDOMETRIAL	51
7.1 ESTADIFICACIÓN MEDIANTE ECOGRAFÍA GINECOLÓGICA.....	52
7.2 ESTADIFICACIÓN MEDIANTE RESONANCIA MAGNÉTICA	64
7.3 ESTADIFICACIÓN MEDIANTE ESTUDIO INTRAOPERATORIO EN FRESCO DE LA PIEZA DE HISTERECTOMÍA.....	66
HIPÓTESIS DE TRABAJO	69
OBJETIVOS	73
MATERIAL Y MÉTODOS	77
1. PACIENTES	79
2. ESTADIFICACIÓN PREQUIRÚRGICA MEDIANTE ECOGRAFÍA GINECOLÓGICA	80
3. ESTADIFICACIÓN PREQUIRÚRGICA MEDIANTE RESONANCIA MAGNÉTICA	86

4. ESTADIFICACIÓN QUIRÚRGICA.....	87
5. ESTUDIO HISTOPATOLÓGICO	88
6. COMITÉ DE ÉTICA Y GUÍA DE LA BUENA PRÁCTICA CLÍNICA	89
7. ANÁLISIS ESTADÍSTICO	89
RESULTADOS	99
1. ESTADIFICACIÓN PREQUIRÚRGICA DEL CARCINOMA DE ENDOMETRIO	101
2. ESTADIFICACIÓN PREQUIRÚRGICA DEL CARCINOMA ENDOMETRIOIDE G1-G2.....	115
3. ESTADIFICACIÓN PREQUIRÚRGICA DEL CARCINOMA DE ENDOMETRIO ENDOMETRIOIDE G3	124
4. ESTADIFICACIÓN PREQUIRÚRGICA DEL CARCINOMA DE ENDOMETRIO NO ENDOMETRIOIDE.....	131
5. INFLUENCIA DEL PATRÓN DE INVASIÓN MELF EN LA PREDICCIÓN DE LA INVASIÓN MIOMETRIAL DEL CARCINOMA ENDOMETRIOIDE G1-G2	138
6. DESCRIPCIÓN DE UN NUEVO SISTEMA SUBJETIVO DE PREDICCIÓN DE LA INVASIÓN MIOMETRIAL PROFUNDA.....	141
DISCUSIÓN	145
1. ESTADIFICACIÓN PREQUIRÚRGICA DEL CARCINOMA DE ENDOMETRIO	147
2. ESTADIFICACIÓN PREQUIRÚRGICA DEL CARCINOMA DE ENDOMETRIO ENDOMETRIOIDE G1-G2.	158
3. ESTADIFICACIÓN PREQUIRÚRGICA DEL CARCINOMA DE ENDOMETRIO ENDOMETRIOIDE G3.	162
4. ESTADIFICACIÓN PREQUIRÚRGICA DEL CARCINOMA DE ENDOMETRIO NO ENDOMETRIOIDE.....	165

5. VALORACIÓN DE LA INFLUENCIA DEL PATRÓN DE INFILTRACIÓN MELF EN LA PREDICCIÓN ECOGRÁFICA DE LA PROFUNDIDAD DE INVASIÓN MIOMETRIAL CEE G1-2.....	166
6. DESCRIPCIÓN DE UN NUEVO SISTEMA SUBJETIVO DE PREDICCIÓN DE LA INVASIÓN MIOMETRIAL PROFUNDA.....	170
7. FORTALEZAS Y LIMITACIONES DEL ESTUDIO	171
CONCLUSIONES	175
REFERENCIAS.....	179
ANEXOS.....	205

LISTA DE ABREVIATURAS

CE	Cáncer de endometrio
CEE	Carcinoma de endometrio endometrioide
DIU	Dispositivo intrauterino
E	Especificidad
ECI-RADS	Endometrial Cancer Imaging Reporting And Data System
EIN	Neoplasia Endometrioide Intraepitelial
EQUATOR	Enhancing the QUALity and Transparency Of health Research
ESGO	European Society of Gynaecological Oncology
ESMO	European Society of Medical Oncology
ESTRO	European Society for Radiotherapy & Oncology
ETV	Ecografía Transvaginal en dos dimensiones
ETV-3D	Ecografía transvaginal en tres dimensiones
FIGO	Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia
G	Grado Histológico
ILV	Invasión Linfovascular
IC 95%	Intervalo de confianza del 95%
IEC	Invasión del estroma cervical
IETA	International Endometrial Tumor Analysis
IF	Índice de flujo
IFV	Índice de flujo de vascularización
IM	Invasión miometrial
IMP	Invasión Miometrial Profunda
IMC	Índice de masa corporal
IMS	Inestabilidad de Microsatélites
IOTA	International Ovarian Tumor Analysis
IV	Índice de vascularización
JZ	Junctional zone – zona de unión
LH	Likelihood ratio – razón de verosimilitud
MELF	Microcystic, Elongated and Fragmented
OMS	Organización Mundial de Salud
PET-TC	Tomografía por emisión de positrones
ProMisE	Proactive Molecular Risk Classifier for Endometrial Cancer
RM	Resonancia Magnética
S	Sensibilidad
SCORE	Puntuación
SEOM	Sociedad Española de Oncología Médica
TC	Tomografía Computerizada

TCGA	The Cancer Genome Atlas Network
TUI	Tomographic Ultrasound Image
VOCAL™	Virtual Organ Computer-aided AnaLysis

1. EPIDEMIOLOGÍA

El cáncer de endometrio (CE) es la neoplasia maligna ginecológica más frecuente en los países desarrollados y el sexto cáncer más frecuente en mujeres de todo el mundo detrás del cáncer de mama, colorrectal, pulmón, cérvix uterino y tiroides, con aproximadamente 384.069 nuevos casos y 89.929 muertes en el 2018, siendo sus tasas de incidencia más altas en América del Norte y Europa y una estimación de la incidencia acumulada en el 2018 según ratio estandarizada por edad de 8.4/100000 mujeres/año.^{1,2} La cantidad de nuevos diagnósticos en Europa superaron los 100.000 en 2012, con una incidencia estandarizada por edad de 14.7 por 100,000 mujeres por año.²

Según las Cifras del Cáncer en España de 2018 de la OMS (Organización mundial de la Salud), el cáncer de útero fue el cuarto tumor en incidencia en mujeres en el año 2018, después del cáncer de mama, colorrectal y pulmón, con una prevalencia estimada de 6.784 casos nuevos/año y una tasa de mortalidad de 2.2 por 100.000/año, con una incidencia a 5 años de 13.7 por 100.000 mujeres/año. Es el tumor maligno del tracto genital femenino más frecuente en España, y el segundo en mortalidad tras el cáncer de ovario.^{3,4}

Hemos asistido en los últimos años a un aumento del número de diagnósticos y de la incidencia en una proporción del 1% anual, asociado a una mayor mortalidad provocada por esta enfermedad y en asociación a la mayor edad de la población, así como a la obesidad, la diabetes y la hipertensión.⁵

2. FACTORES DE RIESGO y PROTECCIÓN

Los factores de riesgo asociados al cáncer de endometrio se enumeran por orden de riesgo relativo decreciente en la tabla 1. Hasta un 50 % de las pacientes con CE se presentan sin estos factores de riesgo en la anamnesis.⁶ Los factores con mayor riesgo relativo son la exposición a estrógenos exógenos sin oposición con gestágenos y el riesgo familiar o genético como el Síndrome de Lynch tipo II.

La obesidad (IMC superior o igual a 25 mg/m²) parece actuar mediante mecanismos múltiples que involucran alteraciones hormonales, como resistencia a la insulina, exceso de andrógenos ováricos, anovulación crónica y déficit crónico de progesterona, así como conversión periférica de andrógenos a estrógenos. Además, se asocia a inactividad física, ingesta calórica, presión arterial por encima de 140/90 e hiperglicemia.⁷

Tabla 1 Factores de riesgo asociados a la aparición del carcinoma de endometrio.

FACTORES DE RIESGO	RR
Exposición a estrógenos endógenos	10-20
Riesgo familiar o genético (Lynch II)	5-20
Antecedente de cáncer de mama	>5
Obesidad	2-5
Nuliparidad	3
Tamoxifeno	2-3
Historia de esterilidad	2-3
Menopausia tardía	2-3
Edad avanzada	2-3
Hipertensión arterial	1.3-3
Diabetes mellitus	1.3-3
Ciclos anovulatorios. SOP	1.5
Menarquia temprana	1.5-2

RR: riesgo relativo, SOP: síndrome ovario polimicroquístico

La mayoría de las pacientes serán diagnosticadas a partir de los 55 años, aunque hasta un 25% de los casos se diagnosticarán antes de esa edad y un 5-6% entre los 35 y 44 años. Se deberá considerar un síndrome de predisposición familiar al cáncer como el síndrome de Lynch tipo II ante el diagnóstico de CE en una mujer joven (<50 años).^{5,8,9} Se estima que las mujeres con Síndrome de Lynch tienen un riesgo del 43-48% de desarrollar un carcinoma colorrectal, un 12-47 % de riesgo de desarrollar un cáncer de endometrio y presentan un riesgo del 12 % de desarrollar cáncer de ovario a lo largo de su vida.^{10,11}

El uso de tamoxifeno incrementa el riesgo de CE, pero se continúa administrando como tratamiento adyuvante del cáncer de mama debido al efecto beneficioso en la prevención de la recurrencia y a su asociación con tumores endometriales de bajo grado y en estadio inicial en el momento del diagnóstico.¹² El uso de anticonceptivos hormonales o gestágenos solos en pauta continuada (depot, DIU levonorgestrel) ejercen una función protectora sobre el riesgo de desarrollar un carcinoma endometrial.

3. FACTORES PRONÓSTICOS

El estadio quirúrgico de la Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia (FIGO) junto con la metástasis ganglionar, son los factores pronósticos más importantes del CE. Hay autores que consideran la afectación ganglionar como un estado metastásico.⁶ La estadificación del CE de la FIGO es quirúrgica desde el año 1988, basada en criterios anatómicos y patológicos, y refleja la extensión de la enfermedad en el momento del diagnóstico. La mayoría de los pacientes debutarán con cáncer de endometrio en estadios iniciales, con una baja tasa de metástasis y una supervivencia a los 5 años del 80-85%.¹³ El pronóstico empeora con el estadio FIGO (\geq IB) debido al mayor riesgo asociado de metástasis ganglionar, diseminación tumoral a distancia y recurrencia tumoral.¹⁴ También son factores pronósticos importantes la profundidad de invasión miometrial, el tipo histológico y el grado de diferenciación tumoral o grado histológico (G), la mayoría independientes entre sí.⁶ Otros factores pronósticos son la edad de la paciente, la invasión anexial, la invasión del espacio linfovascular, el tamaño del tumor, la invasión del estroma cervical (IEC), la afectación tumoral de la parte inferior del segmento uterino y la citología peritoneal positiva.^{6,13,15-19}

La profundidad de invasión miometrial es un factor pronóstico independiente incluido en el sistema de estadificación de la FIGO y se asocia a tasas de supervivencia a 5 años que disminuyen con el aumento de la profundidad de la invasión en el miometrio. La invasión miometrial superior o igual al 50% se asocia con la afectación de los ganglios linfáticos pélvicos y con la extensión al tejido paracervical.^{20,21}

El grado de diferenciación histológica ha sido aceptado como un indicador sensible de pronóstico y se relaciona con la profundidad de invasión miometrial. El grado histológico viene determinado por el porcentaje de tumor sólido (Grado 1 (G1) $\leq 5\%$, G2 5-50%, G3 $> 50\%$) y se definen como tumores bien diferenciados (G1), moderadamente diferenciados (G2) o poco diferenciados (G3). El componente escamoso no se contabiliza como componente sólido. El grado se incrementa en un punto cuando la atipia citológica es desproporcionada a la complejidad arquitectónica. Los carcinomas no endometrioides determinan su grado por el aspecto nuclear y por tanto siempre deben considerarse de alto grado (G3).⁵ El grupo de los carcinomas asociados a hiperplasia, adenocarcinoma endometriode G1 y G2 y sus variantes son los más frecuentes y tienen habitualmente buen pronóstico ya que la invasión miometrial suele estar ausente o ser superficial y la afectación ganglionar es cercana al 0%. En cambio los carcinomas endometriode G3 y la histología no endometriode asociados a endometrio atrófico tienen en general muy mala evolución, la invasión miometrial es más frecuentemente profunda y están en mayor riesgo de metástasis ganglionar, diseminación tumoral a distancia y recurrencia tumoral.¹⁴

La invasión linfovascular (ILV) se identifica como un importante factor pronóstico en el análisis univariante, y algunos autores lo demuestran como un factor pronóstico independiente cuando se agrupan con otros factores clínicos e histopatológicos en el análisis multivariante. La ILV se correlaciona con el estadio, el grado del tumor y la profundidad de IM.⁶

El CE con compromiso anexial se asocia a mayor riesgo de recurrencia y se correlaciona con otros factores de mal pronóstico como la profundidad de invasión miometrial. El hallazgo de masa anexial sospechosa en pacientes con cáncer de endometrio obliga a descartar carcinomas sincrónicos de ovario y endometrio, aunque se presenten en un bajo porcentaje de casos.

La angiogénesis, medido por la densidad de microvasos, ha demostrado desempeñar un papel en el pronóstico del cáncer de endometrio y parece estar relacionada con tumores agresivos, de alto grado, con poca diferenciación y con la invasión linfovascular.^{22,23} Las altas cuentas de

densidad microvascular han sido un predictor estadísticamente significativo de disminución de la supervivencia, independiente de otros factores de riesgo comunes.^{24,25}

A través de los perfiles genéticos de los diferentes tipos histológicos, sabemos que estos tumores se diferencian en las primeras mutaciones que conducen a la carcinogénesis. Las mutaciones clave responsables de la carcinogénesis en el carcinoma endometrioide son diferentes a los no endometrioides. Sin embargo, puede haber algunos perfiles genéticos que se sobreponen, ya que puede ocurrir una progresión desde un carcinoma endometrioide a otro no endometrioide. La nueva clasificación TCGA (The Cancer Genome Atlas Network), basada en plataformas genómicas y proteómicas, ha permitido determinar las principales rutas alteradas donde dirigir el desarrollo de nuevas estrategias terapéuticas. La mutación o sobreexpresión del P53 en el CE se ha visto asociada a factores de mal pronóstico como el alto grado de la FIGO, tipos histológicos agresivos y aumento de la profundidad de invasión miometrial. Los resultados de estudios multivariantes avalan su utilidad como factor pronóstico. La amplificación o expresión del Her-2 neu adquiere relevancia en el eventual tratamiento con Trastuzumab y ha sido asociada con estadios avanzados, invasión miometrial más frecuentemente profunda y con tipos histológicos agresivos como el de células claras. Los carcinomas endometrioides con PTEN mutado se dan en pacientes más jóvenes, bajo grado histológico y pronóstico favorable. Dos tercios de los carcinomas endometriales son diploides, muestran menor profundidad de invasión miometrial, mejor diferenciación y una supervivencia generalmente mayor. La disminución de BCL-2 (B-cell lymphoma/leukemia-2 y marcador de apoptosis) se asocia con factores de mal pronóstico y en estudios multivariantes su pérdida se asoció a probabilidad de metástasis ganglionares y recurrencia tumoral. Se han estudiado varios marcadores de proliferación tisular entre los que se encuentran AgNOR, fracción de fase S, PCNA, Ki-67, Ki-55, MIB-1, L1CAM, ALCAM, CTNB1, XPO2, CAPG. De todos ellos el Ki-67 sería considerado un potencial indicador pronóstico de evolución.^{26,27}

Se ha observado que la presencia de receptores de estrógenos es un predictor de supervivencia, mientras que los receptores de progesterona son un factor pronóstico favorable y de mayor sensibilidad al tratamiento con progestágenos. La mayoría de los carcinomas endometrioides conservan la expresión de receptores de estrógeno y progesterona.

4. CLASIFICACIÓN DEL CÁNCER ENDOMETRIAL

4.1 CLASIFICACIÓN HISTOLÓGICA DE BOKHMAN

Bokhman et al describieron en 1983 dos tipos de tumores distintos no solo histológicamente, sino en su biología, pronóstico y tratamiento (tablas 2-4).²⁸ Los tumores de **tipo I** (carcinoma endometriode con todas sus variantes) son dependientes de estrógeno, suponen el 60-70% del total de casos de carcinoma endometrial y suelen aparecer en mujeres pre y perimenopáusicas. La estimulación estrogénica prolongada sin oposición con gestágenos favorece la aparición de hiperplasia endometrial, la cual incrementa la posibilidad de hiperplasia atípica y, eventualmente, de carcinoma. En general tiene lenta evolución y buen pronóstico. Los tumores de **tipo II** (carcinoma no endometriode, seroso o de células claras) son de alto grado y se desarrollan sobre el endometrio atrófico, con curso generalmente agresivo y con peor pronóstico que el tipo I, ya que además suelen diagnosticarse en estadios más avanzados. Se presentan más frecuentemente en la postmenopausia sin relación a la exposición a estrógenos y no responden a tratamiento hormonal.

Tabla 2 Criterios de Bokhman. Correlación clínica, patológica y molecular

	TIPO I	Tipo II
Tipo histológico	Endometriode	Seroso
Expresión receptores estrógeno/progesterona	Alta	Baja
Estadio al diagnóstico	Inicial (FIGO I-II)	Avanzado (FIGO III-IV)

4.2 CLASIFICACIÓN HISTOLÓGICA DE LA OMS 2014

El tipo histológico es un factor pronóstico del carcinoma de endometrio, siendo los carcinomas endometrioides los más frecuentes y de pronóstico más favorable. En la tabla 5 se representa la clasificación histológica de la OMS 2014.²⁹ Se incluirán en este capítulo la descripción de dos tumores más que comparten similitudes con los carcinomas endometriales epiteliales en

cuanto a estadificación y tratamiento: el carcinoma de endometrio de células transicionales y el carcinosarcoma.

Tabla 3 Criterios de Bokhman. Diferencias epidemiológicas, clínicas, endocrinas y morfológicas

	TIPO I	TIPO II
Proporción	60-70%	30-40%
Capacidad reproductiva	Disminuida	No afectada
Inicio menopausia	Después de 50 años	Antes de 50 años
Patología endometrial subyacente	Hiperplasia	Atrofia
Asociación a estrógenos	Si	No
Asociación a obesidad, dislipemia y DM	Si	No
Grado tumoral	Bajo (G1-G2)	Alto (G3)
Invasión miometrial	Superficial	Profunda
Potencial de diseminación ganglionar	Bajo	Alto
Pronóstico	Favorable	Desfavorable
Sensibilidad a progestágenos	Alta	Baja
Supervivencia a 5 años	86%	59%

Tabla 4 Criterios de Bokhman. Alteraciones genéticas comunes.

	TIPO I	TIPO II
PTEN – mutación	52-78%	1-11%
PIK3CA – mutación	36-52%	24-42%
PIK31R1 – mutación	21-43%	0-12%
KRAS – mutación	15-43%	2-8%
ARID1A – mutación	25-48%	6-11%
CTNNB1 – mutación	23-24%	0-3%
TP53 – mutación	9-12%	60-91%
PPP2R1A – mutación	5-7%	15-43%
HER2 – amplificación	0	27-44%
Inestabilidad de microsatélites	28-40%	0-2%

Tabla 5 Clasificación de los tipos histológicos del carcinoma de endometrio (OMS 2014)

Precusores
Hiperplasia sin atipia
Hiperplasia atípica/neoplasia intraepitelial endometrial
Carcinoma endometrial
Carcinoma endometriode <ul style="list-style-type: none"> • con diferenciación escamosa • villoglandular • secretor
Carcinoma mucinoso
Carcinoma seroso intraepitelial endometrial
Carcinoma seroso
Carcinoma de células claras
Tumores neuroendocrinos <ul style="list-style-type: none"> • Tumor neuroendocrino de bajo grado <ul style="list-style-type: none"> ○ Tumor carcinoide • Tumor neuroendocrino de alto grado <ul style="list-style-type: none"> ○ Carcinoma neuroendocrino de células pequeñas ○ Carcinoma neuroendocrino de células grandes
Adenocarcinoma mixto
Carcinoma indiferenciado y Carcinoma desdiferenciado

4.2.1 Lesiones precursoras: La hiperplasia se define como un proceso complejo de proliferación exagerada que afecta tanto a las células epiteliales como a las del estroma endometrial. Los factores de riesgo de la hiperplasia incluyen la obesidad, la terapia estrogénica sin oposición con progesterona, el tratamiento con tamoxifeno, los ciclos anovulatorios (ovario polimicroquístico) y la nuliparidad.³⁰ La OMS reconocía 4 subtipos de hiperplasia endometrial en la clasificación de 1994: Hiperplasia simple o compleja, con o sin atipias. La clasificación de la OMS de 2014, unifica estos sistemas de clasificación en dos grupos: Hiperplasia sin atipias e hiperplasia con atipias.³¹ La **Hiperplasia sin atipia** es una proliferación glandular, sin atipia, que obedece a un estímulo estrogénico exagerado, con un

riesgo de cáncer de endometrio incrementado 3-4 veces. La **Hiperplasia atípica y la Neoplasia Endometrioide Intraepitelial (EIN)** se caracterizan por un marcado incremento del volumen glandular, con una alteración citológica significativa (atipia) en relación al endometrio adyacente. Esta lesión, que es clonal desde un punto de vista molecular, se asocia a una mayor incidencia a cáncer de endometrio. Hasta el 30% de pacientes con el diagnóstico de EIN, en una biopsia, muestran focos de carcinoma endometrioide en la pieza de histerectomía, aunque el tumor suele ser de bajo grado y escasamente invasor.

4.2.2 Carcinoma endometrioide (usual, variante con diferenciación escamosa, variante villoglandular, variante secretora y variante de células ciliadas): El **carcinoma endometrioide usual y sus variantes** reproducen el patrón arquitectural del endometrio normal. Se acompaña de hiperplasia endometrial en aproximadamente un 33% de las piezas de histerectomía. Pueden diferenciarse tres tipos de carcinomas endometrioides en función del grado histológico (G1, G2 y G3). El **Adenocarcinoma endometrioide con diferenciación escamosa o adenoescamoso** es un hallazgo muy común en el CE endometrioide, encontrándose focos de diferenciación escamosa hasta en un 25% de los carcinomas endometrioides clásicos. Es importante saber reconocer esta diferenciación escamosa y no considerarla como parte sólida ya que aumentaría el grado de diferenciación del tumor. La versión benigna sería el adenoacantoma.⁶ El **Carcinoma endometrioide con diferenciación papilar o “villoglandular”** es una neoplasia bien diferenciada que presenta un patrón papilar con leve atipia citológica, compuesta por papilas finas y largas revestidas por células cilíndricas pseudoestratificadas, con leve o moderada atipia citológica. Estos tumores habitualmente están asociados a adenocarcinoma clásico o hiperplasia endometrial. Cuando el componente invasor miometrial presenta patrón papilar, se observa mayor tendencia a la invasión vascular y diseminación a distancia. El diagnóstico diferencial más importante es con el carcinoma seroso y carcinoma de células claras papilar.⁶ El **Adenocarcinoma endometrioide variante secretora** es una variante de bajo grado que debuta en pacientes con una edad media de 58 años. Las glándulas que lo constituyen presentan vacuolización supra e infranuclear que recuerda a un endometrio secretor inicial. La atipia citológica es mínima, invaden superficialmente el miometrio y están asociados a buen pronóstico. Los diagnósticos diferenciales son con el carcinoma de células claras, el carcinoma mucinoso y el adenocarcinoma con diferenciación escamosa.⁶ El **Adenocarcinoma endometrioide variante de “células ciliadas”** es una variante muy rara de carcinoma endometrioide de muy buen pronóstico. Está predominantemente compuesto por

glándulas revestidas por células neoplásicas ciliadas. Los cilios pueden protruir dentro de pequeñas vacuolas citoplasmáticas. Esta variante histológica debe ser distinguida de la “metaplasia ciliada atípica”.

4.2.3 Carcinoma mucinoso: Es una neoplasia habitualmente bien diferenciada y constituye menos del 5% de los CE. Para designarlos tumores mucinosos, más de un 50% de la proliferación debe contener mucina intracitoplasmática o en luces glandulares. El diagnóstico diferencial debe realizarse con el adenocarcinoma endocervical: la localización del tumor y la frecuente asociación con hiperplasia endometrial con zonas de transición permite el correcto diagnóstico del origen de la neoplasia.³² Una variante de este tumor es el adenocarcinoma microglandular. El principal diagnóstico diferencial es con la hiperplasia microglandular cervical.

4.2.4 Carcinoma seroso intraepitelial endometrial: Se ha utilizado el término carcinoma intraepitelial para designar al carcinoma seroso cuando el tumor está limitado al epitelio endometrial, sin evidencia de invasión estromal o miometrial. La clasificación OMS 2014 no recomienda este término, ya que los carcinomas serosos pueden metastatizar a peritoneo, aún en ausencia de invasión del estroma endometrial.⁵

4.2.5 Carcinoma seroso: El carcinoma seroso papilar representa el 10% de todos los CE y es el más agresivo de todos ellos. Se asocia al endometrio atrófico con transformación neoplásica in situ de la mucosa y recuerda histológicamente a un carcinoma seroso de ovario. Con este último comparte una alta agresividad y la diseminación tumoral intraabdominal. Es frecuente el hallazgo de invasión miometrial profunda, invasión linfovascular y presencia de numerosas embolias vasculares.³³ Puede combinarse con otros tipos histológicos o localizarse en un pólipo endometrial. La presencia de lesiones serosas papilares in situ, similares a las endometriales en endocérvix, trompa de falopio, ovario o serosa peritoneal, apoya la hipótesis de la carcinogénesis “*de novo*” multifocal mülleriana de esta neoplasia. Los principales diagnósticos diferenciales son con tumor primitivo ovárico, carcinoma villoglandular, carcinoma de células claras o metaplasia papilar sincial.³³

4.2.6 Carcinoma de células claras: El carcinoma de células claras es el segundo carcinoma tipo II en frecuencia, representando el 1-5.5% de los CE, y para denominarlo así más de un 50%

de la proliferación debe tener células claras. El patrón arquitectural de este tumor puede ser papilar, sólido, tubular o quístico y citológicamente se caracteriza por la presencia de células en tachuela o “*Hobnail*” y la presencia de cuerpos hialinos en el eje de las papilas.³⁴ Los principales diagnósticos diferenciales deben realizarse con el carcinoma seroso papilar, con el cual puede combinarse, con el carcinoma endometriode con diferenciación escamosa, con el carcinoma secretor y con la reacción de Arias Stella.

4.2.7 Tumores neuroendocrinos: Los tumores neuroendocrinos son de rara aparición en cualquier parte del tracto genital. La Clasificación de la OMS 2014 de los tumores neuroendocrinos del endometrio, el cuello uterino, la vagina y la vulva se ha actualizado con la adopción de los términos carcinoma neuroendocrino de bajo grado y carcinoma neuroendocrino de alto grado.³⁵ En el endometrio y el cuello uterino, las neoplasias de alto grado son mucho más prevalentes que los de bajo grado y son más comunes en el cuello uterino que en el *corpus*.³⁵

4.2.8 Adenocarcinoma mixto: Los carcinomas mixtos endometrioides-serosos están definidos cuando uno de los dos componentes representa el 5% del tumor, de acuerdo a la clasificación de la OMS de 2014, aunque se recomienda informar de cualquier porcentaje. El diagnóstico de este tipo de tumor debe hacerse de forma rigurosa. Por definición, los carcinomas mixtos son de alto grado.

4.2.9 Carcinoma indiferenciado y desdiferenciado: Constituye menos del 2% de las neoplasias endometriales. Habitualmente son grandes tumores, con enfermedad intraabdominal diseminada en el momento del diagnóstico. Su pronóstico es malo y debe hacerse el diagnóstico diferencial con condrosarcomas, linfomas y coriocarcinomas. El diagnóstico diferencial más importante es con el carcinoma endometriode poco diferenciado G3 ya que el carcinoma indiferenciado tiene peor pronóstico. En ocasiones los carcinomas indiferenciados se desarrollan a partir de carcinomas endometrioides de grado 1 o 2, y en estos casos se usa la denominación de Carcinoma Desdiferenciado. Este es un tipo de tumor que puede asociarse a inestabilidad de microsátélites y a síndrome de Lynch. Son lesiones de muy mal pronóstico.

4.2.10 Carcinoma de células transicionales puro o mixto: Carcinoma primario de células transicionales del endometrio y carcinoma endometrial con diferenciación a células de transición son subtipos raros de carcinoma endometrial con solamente 22 casos publicados en la literatura. Cubo-Abert et al publicamos el caso número 22 así como una revisión de la literatura.³⁶ Se trataba de la paciente más joven de la serie de casos publicada con un carcinoma puro de células transicionales, y se correspondía con el estadio más avanzado en la literatura en el momento del diagnóstico (E-IIIC2). En los carcinomas de células transicionales, puro o mixto, se observan células de transición dentro del carcinoma en la evaluación histológica, similares a las células del aparato urinario. Casi todos los casos están asociados histológicamente con otros tipos de carcinomas endometriales, como carcinomas serosos, escamosos, villoglandulares y mucinosos, pero principalmente al carcinoma endometriode. Deben diferenciarse del carcinoma metastásico del tracto urinario.³⁶

4.2.11 Carcinosarcoma (Tumor Mülleriano Mixto Maligno): En la actualidad se acepta que los carcinosarcomas son carcinomas que presentan una transformación morfológica hacia sarcoma.⁵ Su historia natural depende esencialmente del componente epitelial, que a menudo es de alto grado, con un pronóstico y tratamiento similares al carcinoma de endometrio de tipo II, más que a los sarcomas uterinos. El carcinosarcoma muestra especial tendencia a la extensión transperitoneal y linfática, con tasas de recidiva próximas al 50% y manejo quirúrgico similar a los CE tipo II. No existe evidencia actual de que el tratamiento adyuvante después de la cirugía mejore el pronóstico.³⁷

4.3 CLASIFICACIÓN MOLECULAR TCGA DEL CARCINOMA ENDOMETRIAL.

Hace unos 30 años, Bokhman et al formularon la hipótesis de que existen dos tipos de cáncer endometrial: tipo I y tipo II.²⁸ Hoy sabemos que la situación es más compleja y que la evaluación histopatológica de los tumores endometriales es solo moderadamente reproducible dentro y entre los patólogos, indicando la necesidad de técnicas más específicas y precisas para clasificar los cánceres endometriales.³⁸ El CE, al igual que otros tumores, es el resultado de la acumulación de alteraciones genéticas y epigenéticas en oncogenes, genes supresores tumorales y genes reparadores del ADN (tabla 6). El efecto acumulativo de estas

anomalías es responsable de la transición desde células endometriales normales a hiperplasia y/o carcinoma. Basado en The Cancer Genome Atlas - TCGA, los equipos de investigación han desarrollado clasificadores moleculares para identificar cuatro subgrupos moleculares de cáncer endometrial con pronóstico distinto (polimerasa-ε 'POLE' ultramutada, inestabilidad de microsatélite hipermutada, número de copias bajo (endometriode) y número de copias alto (seroso-like).³⁹⁻⁴¹

Tabla 6 Clasificación TCGA – The Cancer Genome Atlas Network. Oncoguía SEGO 2016

	POLE (ultramutado)	IMS* (Hipermutado)	Número de copias bajo (endometriode)	Número de copias alto (seroso-like)
Aberraciones en el número de copias	Baja	Baja	Baja	Alta
Metilación IMS*/MLH1	IMS mixto alto, bajo, estable	IMS alto	IMS estable	IMS estable
Mutaciones genéticas habituales	POLE (100%) PTEN (94%) PIK3CA (71%) PIK3R1 (65%) FBXW7 (82%) ARID1A (76%) KRAS (53%) ARID58 (47%)	PTEN (88%) RPL22 (37%) PIK3CA (54%) PIK3R1 (40%) ARID1A (37%) KRAS (35%)	PTEN (77%) CTNNB1 (52%) PIK3CA (53%) PIK3R1 (33%) ARID1A (42%)	TP53 (92%) PPP2R1A (22%) PIK3CA (47%)
Tasa de mutaciones	Muy alta	Alta	Baja	Baja
Grado tumoral	Mixto (G1-3)	Mixto (G1-3)	G 1-2	G3
Progresión libre de enfermedad	Buena	Intermedia	Intermedia	Mala

*Inestabilidad de microsatélites

El modelo actual de clasificación del carcinoma de endometrio propone dos vías distintas de carcinogénesis. Por un lado, los carcinomas tipo I se originan de células endometriales que se transforman en células tumorales a través de cuatro vías moleculares: inestabilidad de

microsatélites (IMS) y mutaciones de PTEN, KRAS y β -caterina. Los carcinomas de tipo II tendrían relación con alteraciones de p53 y pérdida de heterocigosidad. La vía de carcinogénesis es la 'vía supresora' que, por medio de mutaciones de distintos oncogenes con pérdida de heterocigosidad, produce un desequilibrio entre estos y los genes supresores de tumores, que conlleva el desarrollo tumoral. El sistema de clasificación molecular ProMisE (Proactive Molecular Risk Classifier for Endometrial Cancer) basado en los subgrupos genómicos del TCGA proporciona una categorización consistente de los tumores, identifica cuatro subtipos moleculares de pronóstico distintos y puede utilizarse como guía para el manejo clínico de las pacientes con carcinoma endometrial.^{42,43}

5. PATRÓN DE INVASIÓN MIOMETRIAL MICROSCÓPICA TIPO MELF (*microcystic, elongated and fragmented*)

Los patrones de reacción estromal en el frente de invasión del carcinoma de endometrio dentro del miometrio pueden dividirse en difuso, fibromixoide, linfocítico o ausente. El grupo de Lee et al observaron en el año 1994 que cuando las glándulas mioinvasoras de los carcinomas endometrioides evocaban una importante reacción estromal fibromixoidea (proliferación compacta de fibroblastos dentro del estroma, o era edematoso o mixoide), estas se caracterizaban por protuberancias de glándulas neoplásicas típicas que se desprendían y a menudo se alineaban con epitelio aplanado, que a veces aparecían como microquistes.⁴⁴ Las glándulas podían a menudo alargarse o fragmentarse en pequeños cúmulos sólidos o células individuales. Las glándulas mioinvasoras de algunos carcinomas endometrioides evocaban una reacción estromal prominente, a menudo asociada con cambios distintivos en las glándulas invasoras y con invasión linfovascular.⁴⁴ Murray et al observaron que este patrón de diferenciación distintivo no solamente se presentaba en reacciones estromales fibromixoideas, la reacción linfocítica también podían a veces experimentar estos cambios distintivos.⁴⁵ Además, concluyeron que la combinación de estos cambios glandulares distintivos se asociaban con un efecto adverso sobre el pronóstico, presumiblemente, debido a una mayor frecuencia de invasión linfovascular y que, en consecuencia, la combinación de una reacción estromal fibromixoide y los cambios glandulares distintivos debería provocar una búsqueda particularmente cuidadosa de invasión linfovascular.^{45,46} Shawn K. Murray acuñó este patrón

de invasión distintivo con el acrónimo MELF (*microcystic, elongated and, fragmented*) en el año 2003.⁴⁵

El patrón de crecimiento invasivo tipo MELF se ha asociado a un mayor riesgo de invasión miometrial profunda, de invasión linfovascular, de metástasis ganglionar, mayor riesgo de recurrencia y una tendencia hacia la disminución del tiempo de aparición de la recidiva extravaginal. Por lo tanto, el patrón MELF se asocia a un subgrupo de carcinoma endometriode G1 y G2 de peor pronóstico.^{24,45-53} Hertel et al observaron que los casos con patrón MELF tenían una mayor tasa de metástasis en los ganglios linfáticos incluso dentro del subconjunto de tumores endometrioides con invasión linfovascular.⁴⁹ Un estudio multicéntrico que trata sobre el patrón de infiltración miometrial como predictor de la metástasis ganglionar y de la enfermedad extrauterina en carcinomas de bajo grado, observó implicación del segmento uterino inferior, el patrón de invasión MELF y la arquitectura papilar como posibles predictores de enfermedad en estadios avanzados, aunque no se mostró significativo en el análisis multivariante.⁵⁴ No existe, en nuestro conocimiento, ningún método capaz de distinguir los carcinomas con patrón de invasión MELF del resto de carcinomas endometrioides en la biopsia preoperatoria.

La relevancia clínica y pronóstica, así como su influencia en la supervivencia del carcinoma endometrial con patrón de invasión MELF sigue sin estar clara en la actualidad, a pesar de que la mayoría de estudios han observado que los casos con patrón de invasión MELF tienen una frecuencia aumentada de factores de mal pronóstico en comparación con los no MELF, que pueden tener implicaciones en la práctica clínica habitual y que pueden ser un indicador de los resultados al tratamiento. Son necesarios estudios con mayor tamaño muestral para evaluar cuál es su significación clínica y pronóstica real.⁵⁰

Las características moleculares frecuentes en este tipo de tumor con patrón de invasión MELF, incluyen Inestabilidad de microsatélites y mutaciones en PTEN, k-RAS, PIK3CA, FGFR2 y CTNNB1.⁵⁵ Se ha observado una expresión fuerte y difusa de S100A4 en tejidos tumorales con patrón MELF, que se asocia con un fenotipo de CE altamente invasivo.⁵⁶ También se ha

observado asociación con la sobreexpresión de Galactin-1, VEGF y mayor densidad de microvasos.⁵⁷

Stewart et al publicaron un trabajo en el año 2010 sobre 66 carcinomas endometrioides G1-G2 con la finalidad de investigar las características moleculares de los tumores endometriales que muestran patrón de invasión MELF, con particular referencia a las frecuencias de mutaciones KRAS y BRAF y de IMS.⁵⁸ Concluyeron que las mutaciones en los genes KRAS y BRAF en el carcinoma endometrial no están directamente implicadas en el desarrollo de un patrón de invasión MELF. Sin embargo, las vías de señalización asociadas a RAS podrían activarse a través de otros mecanismos genéticos o epigenéticos.⁵⁸ Otras moléculas estudiadas en relación al patrón MELF son la citoqueratina 19, la pérdida de expresión de galectina-3, la reducción de la expresión de E-cadherina, B-caterina, receptores de estrógeno y progesterona, Ki67 y sobreexpresión de fascina, galactina-3, ciclina D1 y p16, como cabría esperar con transición mesenquimal epitelial.⁵⁹⁻⁶¹

6. ESTADIFICACIÓN DEL CÁNCER DE ENDOMETRIO

6.1. SISTEMAS DE ESTADIFICACIÓN

Los sistemas de estadificación tienen dos objetivos principales: la asignación de cada paciente a grupos pronósticos y establecer estrategias terapéuticas adyuvantes, y proveer a los profesionales de una terminología estandarizada que permita la comparación de resultados entre centros.^{15,62-66} El sistema de clasificación del carcinoma endometrial de la Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia (FIGO) fue clínico desde 1971 hasta 1988 (tabla 7). Actualmente, este sistema de clasificación clínica tiene utilidad en pacientes inoperables (1-2% de carcinomas endometriales). El reconocimiento de la importancia pronóstica del estado ganglionar se consideró motivo suficiente para cambiar la estadificación FIGO de clínica a quirúrgica en 1988.^{6,15,62-67} La tasa de ganglios pélvicos positivos en pacientes con carcinomas endometriales tipo endometriode que invaden el miometrio en profundidad es del 20%, y del 8% en pacientes con carcinomas endometrioides con invasión superficial.⁶⁸ La metástasis a los ganglios linfáticos regionales es bien reconocida como un factor de riesgo pronóstico

independiente, el más importante junto al propio estadio de la enfermedad.^{13,69-71} En esta nueva clasificación de la FIGO 1988 se tuvieron en cuenta otros factores pronósticos histopatológicos como el grado histológico, la profundidad de invasión miometrial y la invasión cervical y anexial, a parte de la metástasis ganglionar pélvico-aórtica (tabla 8).

Tabla 7 Estadificación clínica FIGO 1971. Actualmente aplicable en pacientes inoperables por criterio médico.

	Tumor confinado en el cuerpo uterino	
Estadio I	IA	Histerometría ≤ 8cm
	IB	Histerometría > 8cm
Estadio II	Afectación de cuerpo y cuello del útero	
Estadio III	Extensión fuera del útero, pero no de la pelvis verdadera	
Estadio IV	Extensión fuera de la pelvis verdadera y/o afectación de vejiga y/o recto	

Tabla 8 Estadificación del carcinoma endometrial según la clasificación de la FIGO de 1988

Estadio IA	Tumor confinado en el endometrio
Estadio IB	Invasión menos a la mitad del miometrio
Estadio IC	Invasión mayor a la mitad del miometrio
Estadio IIA	Invasión de las glándulas cervicales
Estadio IIB	Invasión del estroma cervical
Estadio IIIA	Invasión de serosa y/o anejos
Estadio IIIB	Metástasis vaginal
Estadio IIIC	Metástasis ganglionar pélvica y/o paraaórtica
Estadio IV	Invasión de la mucosa vesical o intestinal

En el año 2009 se revisó de nuevo la clasificación. Uno de los cambios más importantes fue separar las estaciones ganglionares pélvicas y paraaórticas en diferente estadiaje (IIIC1 y IIIC2) por sus connotaciones e importancia sobre el pronóstico, así como sobre el tratamiento adyuvante que podrían recibir las pacientes (tabla 9). También se redujo el estadio I a solo dos categorías (IA y IB) y el estadio II a una única categoría (desapareciendo los antiguos estadios

IIA, que únicamente afectaba a la mucosa endocervical y no al estroma, y IIB).^{17,19} El sistema de clasificación FIGO 2009 mediante estadiaje quirúrgico, basado en el crecimiento arquitectónico y las características citológicas del tumor, es el sistema de clasificación más utilizado en la actualidad y se considera el factor pronóstico más importante en el carcinoma endometrial, aunque no es independiente de otras características pronósticas.¹⁷

Tabla 9 Estadificación del carcinoma endometrial según la clasificación de la FIGO 2009.

	Tumor confinado en el cuerpo del útero	
Estadio I	IA	No invasión miometrial o inferior al 50% del miometrio
	IB	Invasión miometrial $\geq 50\%$ del miometrio
Estadio II*	Invasión del estroma cervical sin extenderse más allá del útero	
	Extensión local y/o regional del tumor	
Estadio III	IIIA	Invasión de serosa uterina y/o anejos
	IIIB	Invasión vaginal y/o del tejido paracervical
		Metástasis ganglionar pélvica y/o paraaórtica
	IIIC	IIIC1
IIIC2		Ganglios paraaórticos positivos
	Invasión mucosa vesical y/o rectal y/o metástasis a distancia	
Estadio IV	IVA	Invasión mucosa vesical y/o rectal
	IVB	Metástasis a distancia, intraabdominales y ganglios inguinales

Clasificación independiente del grado histológico del tumor.

La citología positiva se debe de informar de forma separada, sin que modifique el estadio.

* La afectación glandular endocervical se considera estadio I y no II.

6.2. CIRUGÍA DE ESTADIFICACIÓN

La cirugía estándar de estadificación comprende histerectomía total sin rodete vaginal y anexectomía bilateral (Nivel de evidencia: IV; Grado de recomendación: A). La preservación ovárica se puede considerar en pacientes menores de 45 años con carcinoma de endometrio endometriode G1 y estadio IA (Nivel de evidencia: IV; Grado de recomendación: B).¹⁴ Se recomienda cirugía mínimamente invasiva en el manejo quirúrgico del cáncer de endometrio de riesgo bajo e intermedio (Nivel de evidencia: I; Fuerza de la recomendación: A) y puede considerarse en el manejo del cáncer de endometrio de alto riesgo (Nivel de evidencia: IV; Grado de la recomendación: C).¹⁴ La linfadenectomía es un procedimiento de estadificación y permite adaptar la terapia adyuvante (Nivel de evidencia: III; Grado de la recomendación: B), aunque la mayoría de pacientes se presentarán en estadio inicial sin metástasis ganglionar por lo que la indicación de linfadenectomía pélvica y aórtica sistemática no puede extenderse a todas las pacientes con carcinoma de endometrio. La linfadenectomía aumenta el riesgo de eventos adversos peri y postquirúrgicos, incluido un tiempo de operación más prolongado, un coste adicional, más pérdida de sangre y posterior transfusión sanguínea, íleo o linfedema de las extremidades inferiores.^{13,72,73} La última guía de NCCN 2018 (National Comprehensive Cancer Network) recomienda la individualización de la linfadenectomía con fines de diagnóstico, pero no con fines terapéuticos, y establece que la decisión de realizar una linfadenectomía y hasta qué nivel, dependerá de los hallazgos del estudio preoperatorio y/o intraoperatorio.⁷⁴

La linfadenectomía pélvica en los carcinomas de endometrio endometrioides en estadio inicial no ha demostrado mejorar la supervivencia global ni el periodo libre de enfermedad, con un nivel de evidencia IA, aunque sí ha demostrado una mayor precisión en la determinación de la estadificación quirúrgica del tumor.^{16,75} Los resultados del ASTEC Trial no muestran evidencia sobre el beneficio, en términos de supervivencia global o libre de recidiva, de la linfadenectomía pélvica en mujeres con cáncer endometrial endometriode confinado en el cuerpo uterino (estadio I), por lo que concluyen que la linfadenectomía pélvica no puede recomendarse como procedimiento de rutina para fines terapéuticos fuera de los ensayos clínicos en este grupo de pacientes.⁷⁵ El ensayo clínico randomizado de Benedetti-Panici concluyó que la linfadenectomía pélvica mejora la estadificación quirúrgica en carcinomas de

endometrio en estadio inicial, pero no ha demostrado mejorar la supervivencia global ni el periodo libre de enfermedad.¹⁶ El estudio SEPAL demostró que la linfadenectomía paraaórtica combinada con linfadenectomía pélvica mejoró la supervivencia de los pacientes con cáncer de endometrio en riesgo de recurrencia intermedio / alto, pero no en pacientes con bajo riesgo de recurrencia, en comparación con la linfadenectomía pélvica sola.⁷⁶ Las comparaciones de ensayos prospectivos en los que no se realizó linfadenectomía (radioterapia posoperatoria para el carcinoma endometrial [PORTEC])⁷⁷ o se requirieron pero no estandarizaron (Gynecological Oncology Group trial 99 [GOG-99])⁷⁸ han proporcionado poca evidencia para incorporar la evaluación histológica de los ganglios linfáticos en el tratamiento del cáncer de endometrio en estadio inicial.^{79,80} Por el contrario, múltiples series retrospectivas han sugerido que la linfadenectomía puede modular o eliminar la necesidad de terapia adyuvante y posiblemente proporcionar un valor terapéutico para los pacientes con ganglios linfáticos positivos.⁸¹⁻⁸⁵ La guía de consenso de las sociedades ESMO-ESGO-ESTRO de 2015 no recomiendan la linfadenectomía en carcinomas de bajo grado en estadio IA por su bajo riesgo de afectación ganglionar (Nivel de evidencia: II; Grado de la recomendación: A).¹⁴

La detección del ganglio centinela ha demostrado tener alta sensibilidad y alto valor predictivo negativo y puede ser una estrategia quirúrgica aceptable e intermedia entre una linfadenectomía completa sistemática y la no linfadenectomía en pacientes con cáncer de endometrio de bajo grado, teniendo en cuenta que la estadificación prequirúrgica tiene un riesgo de error diagnóstico alrededor del 20%.^{71,86,87} Las pautas de la Red Nacional Integral del Cáncer (NCCN) incluyen la biopsia del ganglio centinela solo como un enfoque terapéutico aceptable y la Sociedad de Oncología Ginecológica declaró que la técnica es una "estrategia razonable" y una buena opción para mujeres con cáncer de endometrio.⁷⁴ Una ventaja de la técnica del ganglio centinela es la ultraestadificación ya que detecta micrometástasis en el ganglio centinela que no serían diagnosticadas mediante el estudio histopatológico por la vía convencional, incluso en pacientes consideradas de bajo riesgo.^{13,14} La experiencia del cirujano, la adherencia a un algoritmo de ganglio centinela y el uso de ultraestadificación son factores clave para un mapeo exitoso del ganglio centinela.^{13,88}

El muestreo de ganglios linfáticos tiene una baja sensibilidad en el cáncer de endometrio, de hecho, se ha demostrado que los ganglios paraaórticos pueden ser positivos en ausencia de

ganglios pélvicos positivos, por lo que debe considerarse la extirpación sistemática de los ganglios pélvicos y paraaórticos hasta el nivel de las venas renales cuando se indique una linfadenectomía (Nivel de evidencia: IV; Grado de la recomendación: B).^{6,14,20,81,89-92}

La prevalencia de metástasis ganglionar pélvica / aórtica está fuertemente asociada con el alto grado histológico, la invasión miometrial profunda y la enfermedad extrauterina macroscópica.^{93,94} Para pacientes con riesgo intermedio (invasión miometrial profunda > 50% o endometrioides G3 con invasión miometrial superficial <50%), la linfadenectomía no ha demostrado un beneficio sobre la supervivencia, aunque puede considerarse para fines de estadificación (Nivel de evidencia: II; Grado de la recomendación: C). Para pacientes con carcinoma de alto riesgo (grado 3 con invasión miometrial profunda >50%), la linfadenectomía debe ser recomendada (Nivel de evidencia: IV; Grado de la recomendación: B).¹⁴ La estadificación quirúrgica se admite en tales casos porque no solo ayuda a dirigir los tratamientos adyuvantes, sino que también puede proporcionar un potencial efecto terapéutico.^{76,95,96}

Cuando la estadificación quirúrgica se realiza de manera inadecuada, los pacientes pueden ser sometidos a una terapia adyuvante innecesaria, como la radioterapia pélvica y sus efectos secundarios asociados, o segundas cirugías para completar la estadificación. Es importante estadificar y tratar adecuadamente a estas pacientes, y evitar perder una enfermedad metastásica no detectada.¹³

7. ESTADIFICACIÓN PREQUIRÚRGICA DEL CARCINOMA ENDOMETRIAL

Clasificar a las pacientes con CE antes de la cirugía en función del riesgo de recurrencias bajo riesgo, bajo-medio, medio, medio-alto y alto riesgo, según la clasificación de las sociedades europeas ESGO-ESMO-ESTRO, mejora la planificación de la estrategia terapéutica, tanto la estadificación quirúrgica como el tratamiento adyuvante.¹⁴ El tamaño tumoral y la profundidad de invasión miometrial, así como la invasión del estroma cervical, son factores pronósticos que no pueden ser estimados por exploración física y pueden predecirse mediante pruebas de imagen o examen intraoperatorio de la pieza quirúrgica.⁹⁷⁻¹⁰³ El conocimiento prequirúrgico de

la extensión local del tumor es en una herramienta especialmente útil en la planificación de la cirugía de los carcinomas endometrioides de bajo grado.

7.1 ESTADIFICACIÓN MEDIANTE ECOGRAFÍA GINECOLÓGICA

El diagnóstico específico de carcinoma endometrial se realiza mediante biopsia de endometrio, no mediante ecografía, aunque existen hallazgos ecográficos que pueden hacer sospechar su presencia como la desaparición de la zona de unión endometrio-miometrio. La mejor resolución de imagen de los ecógrafos de última generación ha permitido una representación más detallada del endometrio normal y patológico, y puede utilizarse para la planificación de la vía de abordaje quirúrgica (mínimamente invasiva o cirugía abierta), para caracterización del tumor (presencia, tamaño, extensión y consistencia interna) y para la estadificación prequirúrgica.¹⁰⁴ Se recomienda realizar la ecografía ginecológica, preferiblemente con la vejiga vacía y con sondas endovaginales. En presencia de úteros agrandado globalmente, o ante limitaciones para la exploración transvaginal (ausencia de relaciones sexuales, vaginismo o estenosis vaginal secundaria) se recomienda la ecografía transabdominal con sonda convexa. Si la exploración transabdominal no es concluyente, se puede considerar la posibilidad de exploración ecográfica transrectal.¹⁰⁵

7.1.1 Conceptos generales

Los rayos ultrasónicos son ondas sonoras (energía sonora) emitidas por los cristales semiconductores del transductor y que interactúan con los tejidos biológicos. El mismo cristal puede utilizarse como emisor y receptor de ondas ultrasónicas. Cuando los ultrasonidos se propagan por un tejido atenuante, la amplitud de la onda del ultrasonido disminuye. Esta disminución en la amplitud de la onda depende de los fenómenos de absorción y dispersión: una parte de la energía es absorbida por el tejido y se pierde por su conversión en calor. El resto de energía se refleja y cambia de dirección, parte de la cual vuelve al transductor y produce las imágenes en la pantalla del ecógrafo.¹⁰⁵

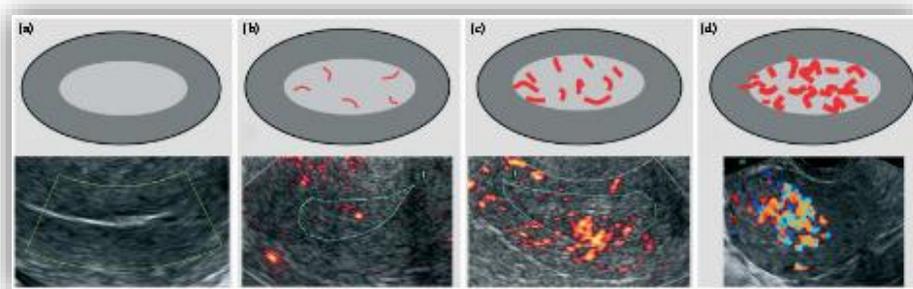
La velocidad de transmisión de las ondas sonoras dentro de un tejido está determinada por la densidad del medio y para el mismo medio, la velocidad resulta constante, por lo tanto, sólo se puede aumentar la velocidad de propagación en un mismo medio, aumentando la frecuencia de las ondas sonoras. Los medios gaseosos crean interfases muy reflectivas, los medios líquidos facilitan la transmisión de las ondas ultrasonoras, y los medios sólidos con una cohesión muy fuerte (hueso o estructuras calcificadas) permiten una penetración acelerada de las ondas ultrasónicas, pero como su impedancia acústica es muy elevada, posee una alta atenuación e impide que gran parte de la energía incidente sea reflejada.¹⁰⁵ La energía ultrasónica emitida por el transductor se va atenuando en orden de 1 db/MHz (decibelios/Megahertzios) por cada cm de penetración en los tejidos y la atenuación aumenta al aumentar la frecuencia de la onda ultrasónica (tabla 10). Cuando un ultrasonido atraviesa de un tejido a otro, que posean diferente impedancia acústica, se dirá que existe una interfase entre ambos. En una exploración ecográfica, el medio biológico se puede definir según su nivel sonoro en: anecogénico, hipocogénico, isoecogénico e hiperecogénico. De acuerdo con el grado de ecogenicidad, es posible conocer la densidad y la composición de los tejidos explorados.¹⁰⁵

Tabla 10 Propiedades sónicas de los diferentes tejidos.

Medios	Temperatura (°C)	Frecuencia (MHz)	Velocidad (m/s)	Densidad (kg/m ³)	Impedancia acústica (kg/m ² xS)
Aire	0		331	1.2	413
Agua	25		1497	0.957x10 ³	1.49x10 ⁶
Solución NaCl	25	15	1504	1.005x10 ³	1.51 x10 ⁶
Tejido adiposo	24	1.8	1476	0.928x10 ³	1.37 x10 ⁶
Tejido sin hueso	37	2.5	1490	1.080x10 ³	1.58 x10 ⁶
Tejido cerebral	24	2	1521	1.040x10 ³	1.58 x10 ⁶
Tejido muscular	24	1.8	1568	1.058x10 ³	1.66 x10 ⁶
Tejido hepático	24	1.8	1570	1.055x10 ³	1.66 x10 ⁶
Tejido óseo		0.6	3360	1.850x10 ³	6.2 x10 ⁶

La ecografía Doppler color es capaz de representar a tiempo real imágenes en movimiento con un sistema de código de colores. Cuando la señal ultrasónica pasa a través de un vaso sanguíneo, ocurre una dispersión de la onda sonora. El glóbulo rojo absorbe pequeñas cantidades de energía sonora y se vuelve a reflejar en todas las direcciones. Como el glóbulo rojo se mueve, la energía dispersada que retorna al transductor se desplaza en frecuencia, magnitud y dirección proporcionalmente a la velocidad la sangre.¹⁰⁵ La ecografía Doppler color permiten el seguimiento de vasos a lo largo de su trayecto desde el miometrio o estroma cervical hasta la lesión endometrial. Se puede realizar una evaluación semicuantitativa subjetiva de la cantidad de flujo sanguíneo presente el endometrio mediante la puntuación de color (SCORE color) utilizado por el grupo IOTA (International Ovarian Tumor Analysis group) adaptado al endometrio y descrita por Leone et al.¹⁰⁶⁻¹⁰⁷ Se asigna una puntuación del 1 al 4 utilizando el puntaje de 1 cuando no se pueden encontrar señales de flujo de color, un puntaje de 2 cuando solo se puede detectar un color mínimo, un puntaje de 3 cuando hay un color moderado y un puntaje de 4 cuando se detecta un color abundante (figura 1).¹⁰⁷ La ampliación y la configuración del Doppler color deben ajustarse para garantizar la máxima sensibilidad para el flujo sanguíneo (frecuencia de ultrasonido al menos de 5,0MHz, frecuencia de repetición de pulso de 0,3 a 0,9 kHz, filtro de pared de 30 a 50 Hz) y la ganancia debe reducirse hasta que desaparezcan todos los artefactos de color, de acuerdo con el documento de consenso del grupo IETA (International Endometrial Tumor Analysis group).¹⁰⁷

Figura 1 Valoración Doppler color del endometrio mediante el sistema de puntuación color SCORE (a) SCORE 1: ausencia de flujo; (b) SCORE 2: mínimo color; (c) SCORE 3: color moderado; (d) SCORE 4: color abundante.



Leone 2010

La ecografía en tres dimensiones (ETV-3D) permite adquirir y almacenar un volumen de un área de interés y este volumen se puede analizar de varias formas, como la navegación virtual, la visualización multiplanar o la representación tomográfica (Tomographic Ultrasound Image - TUI).¹⁰⁸ La vascularización de los tejidos también se puede evaluar utilizando el 3D Power-Doppler y el programa VOCAL™ (Virtual Organ Computer-aided AnaLysis).¹⁰⁷

7.1.2 Características ecográficas del carcinoma de endometrio

La ecografía ginecológica es la mejor prueba para la valoración del útero normal y patológico. La textura del miometrio normal es consistente. La capa más interna del miometrio es delgada e hipocogénica, debido probablemente a la distribución longitudinal de las fibras miometriales, y se corresponde con la 'zona de unión' o '*junctional zone*' (JZ) entre el endometrio y el miometrio. La capa media miometrial es la más gruesa y contiene fibras musculares con disposición concéntrica. Los vasos arcuatos se distribuyen entre la capa media y externa miometrial, y pueden presentarse calcificados en pacientes diabéticas.¹⁰⁵ Los datos actuales indican que la zona de unión es una parte importante de la anatomía, estructura y funcionalidad del útero, y puede utilizarse potencialmente para la detección temprana del cáncer de endometrio.¹⁰⁹ La disrupción, engrosamiento e irregularidad de la zona de unión es una característica del carcinoma endometrial infiltrante.^{25,110-115}

Se estima que los miomas están presentes en el 20% de las mujeres mayores de 35 años y la mayoría se originan en el fundus y el cuerpo uterinos, solamente el 3% son de origen cervical. La presencia de miomas podría influir en la estadificación prequirúrgica por cuatro motivos: 1) Su similitud ecográfica con el cáncer de endometrio en algunos casos. Los miomas pueden rotar dentro de la pseudocápsula inducido por la contractilidad uterina y cortarse el aporte sanguíneo, dando lugar a fenómenos isquémicos, fenómenos que también encontramos en miomas de crecimiento rápido por procesos degenerativos benignos (atrófica, quística, mixomatosa, lipomatosa o hialina), o malignos.¹⁰⁵ Los fenómenos isquémicos dentro del mioma pueden dar un aspecto heterogéneo en la ecografía ginecológica y puede confundirse con el carcinoma de endometrio; 2) La sombra acústica de los miomas podría ocultar parte de un tumor endometrial e inducir un error en la estadificación; 3) pueden distorsionar la línea endometrial haciendo difícil determinar el grado de invasividad; 4) la presencia de miomas

podría ser un factor de confusión a la hora de estimar el espesor del miometrio normal.¹⁰⁵ La adenomiosis y los quistes de Naboth podrían interferir en la estadificación mediante mecanismos similares.

La ecografía transvaginal es una técnica de imagen muy útil en mujeres con sospecha de cáncer de endometrio, aunque no hay que olvidar que el diagnóstico es histopatológico. Un estudio prospectivo en 95 mujeres mostró que las lesiones intrauterinas con ecogenicidad mixta heterogénea, superficie irregular, con presencia de múltiples vasos y con presencia de ramificación vascular se asoció con un mayor riesgo de cáncer de endometrio.¹¹² Se ha demostrado que la medida del grosor endometrial en pacientes con sangrado en la menopausia puede discriminar de forma fiable entre riesgo alto o bajo de cáncer de endometrio con un *cut-off* de 3-5mm, según las series, tanto en usuarias como en no usuarias de terapia hormonal sustitutiva.¹¹⁶⁻¹²² La ecoestructura en escala de grises del cáncer endometrial se correlacionan con el estadio FIGO, el grado histológico y el tamaño tumoral.¹¹⁰ Los tumores endometrioides G1 producen mucina y tienen una apariencia más frecuentemente hiperecogénica, similar al endometrio secretor, y expresan menor densidad Doppler color.^{104,110,123} Con el aumento del grado histológico y el estadio de la FIGO, los tumores presentan un tamaño mayor, mayor densidad de Doppler color y menor probabilidad de encontrar una zona de unión de ecogenicidad homogénea y regular.¹²³ Los tumores más agresivos presentan una ecoestructura hipoeecogénica, y en ocasiones mixtas, con áreas anecogénicas en su interior que se corresponden con focos de necrosis, propios de tumores de crecimiento rápido.^{107,110,124} La ecogenicidad del tumor también podría estar relacionada con la cantidad de interfases creadas por el frente de invasión tumoral. Los tumores exofíticos, con una gran ocupación de la cavidad uterina y adelgazamiento miometrial pueden ser más difíciles de distinguir de los tumores verdaderamente invasivos.^{23,33,35,80-83}

Las características morfológicas vasculares del cáncer endometrial se relacionan con el estadio FIGO, el grado histológico y el tamaño tumoral, y se ha demostrado que la angiogénesis, medida por la densidad de microvasos, puede desempeñar un papel en el pronóstico del cáncer de endometrio.^{22,110} La proliferación vascular parece estar relacionada con tumores agresivos y una supervivencia disminuida.²³ Una alta densidad o *color score* se asocia con un estadio de cáncer endometrial más avanzado y presencia de metástasis ganglionares.^{110,125,126}

Los vasos múltiples con origen multifocal se asocian con un estadio y grado tumoral más altos, con tumores no endometrioides, con tamaño tumoral más grande y con un patrón de crecimiento tumoral infiltrativo.¹¹⁰ Se ha observado que los tumores con el patrón MELF son ligeramente más grandes y más vascularizados, con múltiples vasos multifocales, en comparación con los carcinomas endometrioides G1-G2 no MELF.²⁴

El cérvix uterino es difícil de visualizar debido a la gran proximidad con el transductor. Sin embargo, si se retira la sonda hacia la vagina, se puede mejorar la resolución de imagen. La invasión cervical por el carcinoma endometrial se caracteriza por una ocupación del canal por el tumor, con *Sliding Sign* negativo y la presencia de vasos de conexión entre el estroma cervical y el tumor. La diferenciación entre invasión del estroma cervical o la invasión aislada de las glándulas endocervicales representa un desafío para el ecografista. El cuello uterino puede presentar condiciones comunes tales como lesiones quísticas que corresponden a quistes de Naboth y pueden interferir en la estadificación debido a la presencia de sobra acústica.¹²⁷

La evaluación transvaginal también permite analizar la extensión de la neoplasia endometrial tanto mediante la visualización simple del tejido neoplásico fuera del cuerpo uterino (metástasis ovárica, linfadenopatías) como a través del estudio dinámico de las relaciones entre los órganos pélvicos. Al ejercer movimientos lentos de la sonda transvaginal, se pueden observar las estructuras anatómicas contiguas deslizándose hacia el útero y viceversa (*Sliding sign positivo*); un deslizamiento adecuado de los diferentes tejidos excluye de manera fiable la infiltración neoplásica de los órganos adyacentes.¹²⁷ El signo del deslizamiento negativo no es diagnóstico de invasión anexial, ya que también puede estar presente en las pacientes con endometriosis o con antecedente de enfermedad inflamatoria pélvica.^{128,129} Si se observan formaciones sólidas intraquísticas, la presión ejercida con la sonda moverá el material intraquístico o confirmará la posición fija de una proyección papilar sugestiva de origen tumoral primario o metastásico. La presencia de hemorragia intraabdominal reciente por sangrado de un tumor anexial puede dar la apariencia de un pseudoquiste peritoneal y presentar el signo de la vela batida o *flapping sail sign*, por el movimiento de los hilos de fibrina.¹²⁷ Las trompas de Falopio no se visualizan en condiciones normales.^{130,131} El hidrosalpinx a menudo da la falsa impresión de ser un quiste multilocular o múltiples quistes

separados, incluso con porciones sólidas que pueden orientar a una masa anexial sospechosa de malignidad. Sin embargo, al girar la sonda a diferentes planos, generalmente se observa una estructura quística tubular unilocular con tabiques incompletos.¹²⁷

La ecografía en tres dimensiones (ETV-3D) se ha utilizado en esta última década en la práctica clínica habitual y supera algunas de las principales limitaciones de la ecografía bidimensional convencional ya que puede reconstruir cualquier plano que pase a través del útero. Pensamos que con la ETV-3D se podría medir la profundidad de invasión de tumores de origen en las paredes laterales uterinas con mejor precisión, pero son necesarios estudios que demuestren esta hipótesis. El estudio multicéntrico de Green et al no ha mostrado que la ecografía en tres dimensiones sea superior a la ecografía en dos dimensiones para la valoración de la invasión miometrial, al menos en la valoración de videos y volúmenes almacenados y fuera de la exploración a tiempo real.¹³²

La ecografía transabdominal es útil para la estadificación de tumores ginecológicos. La infiltración tumoral del epiplón o "*omental cake*" (estadio IVB) generalmente aparece como tejido sólido hipocogénico y aperistáltico situado entre el peritoneo parietal y los bucles intestinales. Las lesiones metastásicas de la pared abdominal no se mueven contra el peritoneo con los movimientos respiratorios. Los implantes peritoneales generalmente son visibles como áreas hipocogénicas entre el peritoneo parietal hiperecogénico y la ascitis anecoica. Se puede hacer un diagnóstico confiable de tejido sólido si están presentes las señales de flujo de Doppler color.¹²⁷

La ecografía también puede ser de utilidad para facilitar el acceso a la cavidad uterina en pacientes con cérvix difíciles y estenosis severa del orificio cervical interno, y realizar la biopsia endometrial prequirúrgica reduciendo el riesgo de complicaciones, como la perforación uterina.¹³³ También es posible realizar una biopsia transvaginal guiada por ecografía de una lesión pélvica sospechosa, o la aspiración de líquido peritoneal para el análisis citológico. Esto permitiría una confirmación diagnóstica directa e inmediata de una recurrencia oncológica sospechosa.¹²⁷ Se necesita mayor evidencia para demostrar sus ventajas y aplicabilidad.

7.1.3 Métodos subjetivos de estadificación prequirúrgica

La exploración ecográfica siguiendo los documentos de consenso IETA facilita la exploración sistemática y la descripción de los hallazgos ecográficos del carcinoma de endometrio.^{98,107,123,127} La valoración subjetiva de la profundidad de invasión miometrial se basa en la valoración de la integridad de la zona de unión y en la experiencia del ecografista.¹³² Se recomienda ampliar la imagen uterina hasta ocupar 2/3 de la pantalla del ecógrafo y realizar un barrido uterino de derecha a izquierda y de cérvix a fundus para evaluar subjetivamente si la invasión miometrial supera el 50% del miometrio en algún punto. La ecogenicidad y el grado de vascularización del tumor puede orientar al ecografista sobre si se encuentra ante un tumor de bajo o alto riesgo.^{98,110,123} La disrupción de la zona de unión endometrio-miometrio es indicativo de invasión miometrial.¹³⁴ Para la valoración subjetiva de la invasión del estroma cervical, se recomienda realizar un barrido latero-lateral y cráneo-caudal del cérvix, y establecer la relación del tumor con el canal cervical y con el tejido paracervical. Son signos indicativos de crecimiento invasivo el signo del deslizamiento negativo del tumor sobre el canal cervical y la presencia de vasos que ingresan en el tumor desde el estroma cervical a nivel del orificio cervical interno, aunque es difícil de diferenciar la invasión del estroma cervical de la invasión de las glándulas endocervicales de forma aislada. Es recomendable realizar el diagnóstico diferencial con el carcinoma de cérvix en aquellos carcinomas de endometrio con invasión cervical extensa.⁹⁸

El estudio multicéntrico de Eriksson et al en el que se comparó el rendimiento diagnóstico de 9 ecografistas expertos frente a 9 ecografistas no expertos en la valoración de videoclips de 53 carcinomas de endometrio, se observó que la valoración subjetiva del examinador experto tiene un rendimiento diagnóstico similar que el examinador no experto en la predicción de la invasión miometrial profunda, pero mejor rendimiento diagnóstico para la predicción de la invasión del estroma cervical.¹³⁵ El estudio multicéntrico de Green et al observó que la precisión diagnóstica entre el grupo de examinadores expertos, era mejor en aquellos observadores con mayor experiencia, por lo que los autores recomiendan remitir a estas pacientes a centros con gran volumen de casos para la estadificación mediante ecografía.¹³² Por lo tanto, el rendimiento diagnóstico de la ecografía ginecológica en la estadificación local prequirúrgica del carcinoma de endometrio estaría relacionado con la experiencia del

observador. Hay que tener en cuenta que en estos estudios no se han realizado ecografías a tiempo real, si no que han utilizados videoclips y capturas volumétricas en tres dimensiones para el estudio de los factores pronósticos, por lo cual debemos de ser cautelosos en la interpretación de los datos.^{132,135} Las guías de consenso ESGO-ESMO-ESTRO recomiendan que la ecografía de estadificación sea realizada por un ecografista experto.^{14,132,135-138}

El grupo de Basaran et al publicaron un método subjetivo de predicción de la invasión miometrial profunda mediante ecografía “ex-vivo” de la pieza de histerectomía. Se trataba de una valoración subjetiva realizada por dos observadores mediante ecografía de alta resolución intraoperatoria ex-vivo (IEVHS) sobre la pieza de histerectomía para la predicción de la invasión miometrial profunda. Los resultados se compararon con el estudio anatomopatológico definitivo, usado como técnica *Gold standard*. La precisión diagnóstica reportada fue del 86%, con una sensibilidad del 87% y una especificidad del 86%.¹³⁹

7.1.4 Métodos objetivos de estadificación prequirúrgica

A lo largo de los años se han publicado diferentes medidas objetivas de predicción de la invasión miometrial profunda y de la invasión del estroma cervical con el objetivo principal de poner la estadificación prequirúrgica al alcance de cualquier ginecólogo. Mascilini et al y Alcázar et al publicaron dos estudios comparando la valoración subjetiva del examinador experto con diferentes medidas objetivas y concluyeron que la valoración subjetiva del examinador experto tiene un rendimiento diagnóstico igual o mejor que las medidas objetivas para la predicción de la invasión miometrial profunda.^{137,138} El estudio de Alcázar et al tiene la particularidad que es, en nuestro conocimiento, la primera publicación centrada exclusivamente en la población de carcinomas endometrioides G1-G2. El segundo estudio centrado en esta población diana ha sido publicado recientemente por Verbakel et al.¹³⁶

- Medida Objetiva de la profundidad de invasión miometrial de Gordon.

Método de medición de la profundidad de invasión miometrial publicado en 1987 por Arthur Fleischer et al mediante un abordaje abdominal con sonda convexa en el que se documentaba la invasión miometrial en porcentaje mediante la fórmula $[A/B \times 100]$ donde "A" era la distancia entre la cavidad uterina y la interfase entre el punto más profundo de invasión y la serosa, y "B" era el espesor total del miometrio normal, no invadido. Si no se podía discernir la luz, el grado de invasión miometrial se estimó dividiendo el ancho endometrial total entre la distancia uterina anteroposterior total (equiparable al método que posteriormente describirían Karlsson et al). La preservación del halo subendometrial usualmente indicaba invasión superficial, mientras que la ausencia de un halo se asociaba frecuentemente con una invasión profunda. La precisión diagnóstica observada para la valoración de la profundidad de invasión miometrial utilizando el estudio anatomopatológico definitivo como técnica *Gold Standard* fue del 80% sobre un total de 20 casos estudiados. Los errores de estimación de la invasión miometrial ocurrieron en 4 casos de 20 en los que se predijo invasión profunda y no la hubo. Estos errores de estimación se atribuyeron a que el tumor era exofítico y tenía una extensión polipoidea significativa en la cavidad uterina. La sobreestimación también podía ocurrir cuando una gran cantidad de sangre coagulada o secreciones distendía la cavidad uterina. La vejiga distendida puede comprimir el útero, disminuyendo la probabilidad de identificar correctamente una cavidad uterina distendida, pero libre de tumor.¹⁰⁴

En 1990, el grupo de Gordon publicaron los resultados de una serie de 25 casos para valorar la precisión diagnóstica de la medida objetiva de Fleischer sobre predicción de invasión miometrial profunda mediante abordaje vaginal y observó una sensibilidad 76% (16/21), especificidad 75% (3/4), y precisión diagnóstica global del 76%.¹⁴⁰ Este grupo también midió el volumen endometrial y el volumen uterino mediante la fórmula aproximada del elipsoide (volumen= diámetro longitudinal x diámetro antero-posterior x diámetro transversal x 0,5). No encontraron relación entre el volumen tumoral y la profundidad de invasión miometrial.

- Medida Objetiva de la profundidad de invasión miometrial de Karlsson.

Para medir la profundidad de invasión miometrial mediante el método de Karlsson, se realizó un barrido del endometrio en los planos sagital y transversal. El endometrio y el útero se midieron en el plano mediosagital a nivel de su máximo espesor anteroposterior en milímetros. La predicción del porcentaje de invasión miometrial se calculó valorando el máximo espesor del endometrio (d1) en relación al máximo diámetro antero posterior del cuerpo uterino (d2)¹⁴¹ El cociente $d1/d2 > 0,5$ indicó una invasión miometrial superior al 50%. El cociente $d1/d2 < 0,5$ indicó una invasión miometrial inferior al 50%. La precisión diagnóstica observada de esta medida objetiva en la predicción de invasión miometrial profunda fue del 87%, con una sensibilidad del 76% y especificidad del 100%. La extensión tumoral al cérvix se sospechó cuando no observaron una delimitación clara entre el tumor y en endocérvix, documentando una sensibilidad del 100% en la predicción de la invasión cervical.¹⁴¹

- Medida Objetiva de la profundidad de invasión miometrial de Obata mediante ecografía intrauterina.

Consistió en valorar el rendimiento diagnóstico de una nueva técnica de ecografía radial intraruterina sobre 32 casos de carcinoma endometrial. La técnica se llevó a cabo con una sonda radial introducida en la cavidad uterina previa dilatación cervical hasta 10mm y bajo anestesia.¹⁴² Esta técnica no se ha desarrollado más allá de aquella publicación por razones obvias. La profundidad de la invasión miometrial se clasificó en cuatro grupos: Grupo 1: no se observó invasión tumoral en el miometrio, pero sí en el endometrio. Grupo 2: se observó invasión tumoral en menos de un tercio del miometrio. Grupo 3: se observó invasión tumoral en más de un tercio del miometrio, pero menos de dos tercios. Grupo 4: se observó invasión tumoral en más de dos tercios de miometrio. Acorde con la clasificación de la FIGO de 1988. Esta clasificación también fue utilizada por el patólogo al informar el resultado definitivo del estudio de la pieza quirúrgica. La precisión diagnóstica observada fue del 81%, con una sensibilidad del 67% y especificidad del 90%.¹⁴²

- Medida Objetiva de la profundidad de invasión miometrial de Alcázar mediante ecografía en tres dimensiones.

Valoración de la invasión miometrial mediante la navegación de capturas volumétricas en tres dimensiones y llevado a cabo por tres ecografistas que realizaron todas las interpretaciones de acuerdo con un protocolo de exploración predeterminado: Una vez que se adquirió el volumen, se realizó una navegación virtual a través de los tres planos ortogonales uterinos. Para determinar la profundidad de la invasión miometrial, seleccionaron la menor distancia desde el tumor hasta la serosa de forma subjetiva para las caras anterior y posterior en el plano sagital y para las caras laterales y fúndica en el plano coronal.¹³⁴ Este método lo aplicaron sobre 40 pacientes con carcinoma endometrial y lo compararon con una cohorte de 40 mujeres sin patología endometrial.¹⁴³ El mejor valor de corte (del menor miometrio libre de tumor) en cuanto a la predicción de invasión miometrial profunda fue de 9.0 mm, lo que permitió la identificación de todos los casos de infiltración profunda sin casos falsos negativos. Sin embargo, al aplicar este límite, se obtuvo una tasa de 39% de falsos positivos. Se observó una exactitud diagnóstica del 71.87%, sensibilidad del 50% y especificidad del 100% para el uso de la medida objetiva y una precisión diagnóstica del 85% para la medida subjetiva (Sensibilidad de 68% y Especificidad de 97%).

- Otras medidas objetivas de predicción de la invasión miometrial

Se han descrito otras medidas objetivas de predicción de la invasión miometrial profunda mediante ecografía ginecológica como: la razón entre la mínima distancia hasta la serosa y el diámetro uterino anteroposterior con un *cut-off* de 0,14 (S 82%, E 73%); mínima distancia hasta la serosa con un *cut-off* de 7.1mm (S 85%, E 50%) o *cut-off* de 9mm (S 81%, E 41%); espesor endometrial con un *cut-off* de 28.5mm (S 55%, E 84%) o *cut-off* de 18mm (S 47%, E 81%); ratio de volúmenes en 3D tumor/útero con *cut-off* en 0.19 (S 60%, E 85%) o *cut-off* 0.099 (S 90%, E 28%); volumen tumoral mediante ecografía en 3D con *cut-off* en 9,9mL (S 68%, E 67%).

- Método objetivo de predicción de la invasión cervical de Mascilini

Estudio multicéntrico prospectivo que incluyó 144 pacientes con carcinoma de endometrio y en la que se determinó una distancia de corte entre el margen inferior del tumor y el orificio cervical externo de 20,5 mm para la predicción de la invasión del estroma cervical mostrando una sensibilidad significativamente superior que la valoración subjetiva (73% vs 54%, $p=0.06$) y una especificidad significativamente inferior (63% vs 93%, $p<0.001$).¹³⁷ El estudio multicéntrico de Verbakel et al no encontró diferencias estadísticamente significativas entre la valoración subjetiva y la objetiva en la predicción de la invasión del estroma cervical.¹³⁶

- Modelos matemáticos predictivos de estadificación prequirúrgica

Se han utilizado modelos matemáticos predictivos complejos para la estadificación prequirúrgica. Van Hosbeke et al propusieron la fórmula: $Z = -2,6276 + 1,1458 \times (\text{grado histológico prequirúrgico}) + 2,2514 \times (\text{impresión subjetiva})$.¹⁴⁴ Eriksson et al desarrollaron un modelo de regresión logística de riesgo preoperatorio mediante el uso del resultado de la biopsia endometrial y variables clínicas y ecográficas para predecir el riesgo individual de metástasis ganglionar en el cáncer de endometrio.¹⁴⁵ Ningún modelo matemático ha superado el rendimiento diagnóstico de la valoración subjetiva del examinador experto en la predicción de la invasión miometrial profunda.

7.2 ESTADIFICACIÓN MEDIANTE RESONANCIA MAGNÉTICA

El uso de la RM preoperatoria en pacientes con carcinoma de endometrio ha aumentado significativamente desde la década de los 90 coincidiendo con la aparición de la estadificación FIGO de 1988, en que consideró la importancia de la predicción del estado ganglionar antes de la cirugía. Las directrices actualizadas de la Sociedad Europea de Radiología Urogenital (ESUR) 2019 recomiendan la resonancia magnética para la estadificación inicial del cáncer de endometrio, y determinan que el protocolo de imagen de RM debe adaptarse según el riesgo de metástasis en los ganglios linfáticos y que la invasión miometrial se evalúa mejor utilizando T2WI oblicuo axial combinado, DWI e imagen con contraste.¹⁴⁶ Aunque actualmente no existe

evidencia de que la resonancia magnética sea superior a la ecografía ginecológica en la predicción de la profundidad de la invasión miometrial o la invasión del estroma cervical.¹⁴⁷

La pérdida de la zona de unión entre el miometrio y el endometrio puede ser predictor de invasión miometrial y se visualiza y evalúa mejor en imágenes de resonancia magnética potenciada en T2. Específicamente, la RM se ha utilizado para detectar invasión profunda del miometrio con tasas variables de sensibilidad (76.8% - 84.1%) y de especificidad (88.5% - 91.1%), tasas variables de detección de afectación cervical (S 45.9% - 67.4% y E 92.1% - 96.6%), y tasas variables de metástasis de ganglios linfáticos (S 31.7% - 56.1% y E 92.9% - 97.6%).^{68,101,148} No se han observado diferencias en rendimiento diagnóstico entre la RM dinámica mejorada con contraste (DCE) y la ponderada en difusión (DW) en la detección de la invasión profunda del miometrio.^{101,102}

Luomaranta et al publicaron un metaanálisis con el objetivo de revisar la literatura disponible sobre la confiabilidad de las técnicas de RM en la evaluación de las características del carcinoma endometrial de alto riesgo y documentó una sensibilidad del 80,7% de la RM en la detección de invasión miometrial profunda, y un valor predictivo negativo del 89,5%. Observó una especificidad bastante alta (88.5%) y un valor predictivo positivo del 77.6%.⁶⁸ En la valoración de la invasión cervical y de la predicción de afectación ganglionar, observaron que la RM tiene una sensibilidad baja con un alto valor predictivo negativo.⁶⁸ Además de evaluar el riesgo de metástasis ganglionar según las características del tumor primario, la RM puede detectar los ganglios linfáticos metastásicos directamente en función de su tamaño y morfología.⁶⁸ Estos autores concluyeron que la sensibilidad de la RM en el reconocimiento de las características tumorales de alto riesgo no es lo suficientemente alta como para permitir la omisión de la linfadenectomía en pacientes con hallazgos negativos. La alta especificidad de la RM favorece la estadificación quirúrgica en pacientes con hallazgos positivos. En comparación con las imágenes con contraste, las imágenes dinámicas pueden ser más confiables en la estadificación radiológica del carcinoma endometrial.⁶⁸ Andreano et al publicaron una revisión sistemática y metaanálisis sobre la estadificación prequirúrgica mediante imágenes de difusión de RM para comparar la precisión diagnóstica de la RM dinámica mejorada con contraste (DCE) y ponderada en difusión (DW) en la detección de la invasión profunda del miometrio en el cáncer de endometrio, utilizando estadificación histopatológica como estándar de

referencia.¹⁰² Incluyeron 9 estudios en el metaanálisis y concluyeron que la exactitud del diagnóstico por RM en la detección prequirúrgica de la invasión profunda del miometrio en el cáncer de endometrio es alta, con sensibilidad y especificidad alrededor al 95%, y que las imágenes DCE y DW no difieren en sensibilidad y especificidad.¹⁰¹ Xu et al observaron que la RM es mejor que la histeroscopia para la predicción de la invasión del estroma cervical, aunque los valores predictivos negativos de ambos métodos son altos e insatisfactorios.¹⁴⁹

7.3 ESTADIFICACIÓN MEDIANTE ESTUDIO INTRAOPERATORIO EN FRESCO DE LA PIEZA DE HISTERECTOMÍA

El estudio macroscópico en fresco de la pieza de histerectomía para la estimación de la profundidad de invasión miometrial y de la infiltración cervical es otro sistema útil de estadificación prequirúrgica local del tumor y tiene el inconveniente que precisa de la disponibilidad de una persona entrenada en estudio histopatológico en el momento de la cirugía. La exactitud diagnóstica de este método diagnóstico tampoco es del 100%. La sensibilidad y especificidad reportadas en el metaanálisis de Alcázar et al para el estudio intraoperatorio en fresco de la pieza de histerectomía fueron del 71% (95% IC 63% - 77%) y 91% (IC 89% - 93%), respectivamente.¹⁵⁰ Un estudio retrospectivo que compara la estadificación prequirúrgica mediante RM con la estadificación intraoperatoria en fresco de la pieza de histerectomía de 222 pacientes concluye que ambas técnicas tienen una precisión muy alta en la predicción de la profundidad de invasión miometrial.¹⁵¹

HIPÓTESIS DE TRABAJO

El estudio de extensión del carcinoma endometrial antes de la cirugía de estadificación, así como el estudio histológico y molecular de la biopsia preoperatoria, son muy importantes para planificar la estrategia quirúrgica, con especial relevancia clínica en los tumores de bajo grado histológico (CEE G1-G2) ya que es el grupo de carcinomas en el que se encuentran aquellas pacientes a las que se puede obviar la linfadenectomía durante la cirugía de estadificación.

El uso de la ecografía ginecológica para la valoración de invasión miometrial profunda e invasión del estroma cervical en pacientes con cáncer de endometrio ha mostrado un rendimiento diagnóstico similar al reportado por la resonancia magnética, observándose un error diagnóstico cercano al 20%. Los tumores de alto grado no se han excluido del análisis de datos en ninguno de estos estudios comparativos, a pesar de que se ha observado que el tipo y grado histológico influyen en la estadificación prequirúrgica del cáncer de endometrio, por lo que se desconoce cuál es la mejor prueba diagnóstica para el estudio preoperatorio del carcinoma endometriode de bajo grado.

La hipótesis de trabajo es que el rendimiento diagnóstico de la ecografía ginecológica realizada por un ecografista experto no es inferior al de la resonancia magnética para la predicción de la extensión local del carcinoma de endometrio en general, ni tampoco en el carcinoma endometriode de bajo grado en particular, que es el grupo más frecuente y entre las cuales se encuentran las pacientes tributarias a una cirugía de estadificación más conservadora. Además, la ecografía ginecológica, en comparación a la resonancia magnética, es una prueba más accesible para el ginecólogo, más rápida, menos costosa y con menos efectos indeseados para la paciente. Por lo tanto, la ecografía ginecológica podría sustituir o complementar a la resonancia magnética en la estadificación prequirúrgica del carcinoma endometrial, especialmente relevante en los carcinomas endometrioides de bajo grado.

OBJETIVOS

1. OBJETIVO PRINCIPAL

Comparar el rendimiento diagnóstico de la ecografía ginecológica con la resonancia magnética en la predicción de la profundidad de invasión miometrial, la invasión del estroma cervical y la invasión anexial del carcinoma de endometrio utilizado como prueba de referencia el resultado histopatológico definitivo de la pieza de histerectomía.

2. OBJETIVOS SECUNDARIOS

2.1. Comparar el rendimiento diagnóstico de la ecografía ginecológica con la resonancia magnética en la predicción de la profundidad de invasión miometrial, la invasión del estroma cervical y la invasión anexial del carcinoma de endometrio endometriode G1-G2, utilizado como prueba de referencia el resultado histopatológico definitivo de la pieza de histerectomía.

2.2. Comparar el rendimiento diagnóstico de la ecografía ginecológica con la resonancia magnética en la predicción de la profundidad de invasión miometrial, la invasión del estroma cervical y la invasión anexial del carcinoma de endometrio endometriode G3, utilizado como prueba de referencia el resultado histopatológico definitivo de la pieza de histerectomía.

2.3. Comparar el rendimiento diagnóstico de la ecografía ginecológica con la resonancia magnética en la predicción de la profundidad de invasión miometrial, la invasión del estroma cervical y la invasión anexial del carcinoma de endometrio no endometriode, utilizado como prueba de referencia el resultado histopatológico definitivo de la pieza de histerectomía.

2.4. Valorar la Influencia del patrón de infiltración MELF en el rendimiento diagnóstico de la ecografía ginecológica para predecir el grado de invasión miometrial en el cáncer de endometrio endometriode G1 y G2.

2.5. Describir un nuevo sistema de predicción de invasión miometrial profunda en el cáncer de endometrio endometriode G1- G2 mediante ecografía ginecológica.

MATERIAL Y MÉTODOS

1. PACIENTES

Estudio prospectivo consecutivo observacional de corte (o transversal) y enmascarado, basado en un diseño de no inferioridad para la valoración de pruebas diagnósticas de estadificación prequirúrgica del carcinoma de endometrio. Estudio realizado en la Sección de Ecografía Ginecológica del Hospital Universitario de la Vall d'Hebron de Barcelona entre octubre de 2013 y julio de 2018. El comité de ética aprobó el protocolo del estudio (PR(AMI)86/2014; ANEXO I).

Se incluyeron en el estudio las pacientes con carcinoma de endometrio diagnosticado mediante biopsia endometrial preoperatoria con cánula de Cornier o mediante biopsia/polipectomía histeroscópica. Estas pacientes se sometieron al protocolo de estudio de nuestra institución que incluye estudio histológico y molecular de la biopsia endometrial, anamnesis, exploración física, analítica preoperatoria con marcadores tumorales, radiografía de tórax, electrocardiograma, resonancia magnética de estadificación prequirúrgica y ecografía ginecológica para estudio uterino y anexial. Se coordinaron las Unidades de Ginecología Oncológica y Ecografía Ginecológica para programar a las pacientes en el gabinete de ecografía ginecológica los viernes de 8h a 9h, cada 20 minutos y fuera de la agenda asistencial, para realizar las biometrías uterinas y ováricas, así como la ecografía de estadificación en el mismo acto. La doctoranda informó a la paciente sobre el procedimiento y realizó todas las exploraciones ecográficas. La paciente firmó en consentimiento informado. La resonancia magnética se realizó con el consentimiento de la paciente y las imágenes fueron evaluadas por un equipo de tres radiólogos expertos en patología ginecológica. Las pacientes se intervinieron quirúrgicamente en un periodo de tiempo no superior a 30 días desde la primera visita.

Los criterios de exclusión fueron los siguientes: contraindicación para la cirugía de estadificación, imposibilidad de realización o de valoración de la ecografía ginecológica o de la resonancia magnética y antecedente de radioterapia pélvica. No se incluyeron en la base de datos una paciente con estudio histológico definitivo de sarcoma del estroma endometrial y dos pacientes en las que el tiempo transcurrido entre las pruebas diagnósticas y la cirugía se demoró más de 120 días.

2. ESTADIFICACIÓN PREQUIRÚRGICA MEDIANTE ECOGRAFÍA GINECOLÓGICA

2.1. DESCRIPCIÓN DEL PROCEDIMIENTO

Todos los exámenes de ecografía ginecológica fueron realizados por la doctoranda, experta en ecografía ginecológica y reuniendo los méritos para la concesión del diploma de capacitación en ecografía obstétrico-ginecológica concedido por la Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia el 6 de mayo de 2019 (ANEXO II). Se utilizó el protocolo de exploración y la técnica de examen y medición estandarizada y descrita en la declaración de consenso de los grupos IETA y MUSA.^{98,107,152} La ecografista no tenía conocimiento de la estirpe del carcinoma endometrial, de la historia clínica de la paciente ni del resultado de la estadificación prequirúrgica mediante RM en el momento de la emisión del informe.

El examen ecográfico de la pelvis se dirigió con la paciente en posición de litotomía con la vejiga vacía y mediante un ecógrafo General Electrics Voluson E6 a tiempo real, usando el transductor endovaginal para ecografía en dos y tres dimensiones (2D-3D). El transductor se ajustó para operar en la frecuencia clínicamente más apropiada (5 MHz o más), ajustando resolución y penetración de la señal. Se reservó la ecografía abdominal para el estudio de masas pélvicas grandes y estudio de extensión extrauterina en casos seleccionados. Para la exploración de las paredes laterales y de los cuernos uterinos, se utilizó la navegación virtual y reconstrucción del plano coronal u oblicuo de volúmenes guardados mediante ecografía en tres dimensiones. Se guardaron las imágenes, videos y volúmenes para cada paciente.

Se inició el examen ginecológico en el introito, estudiando vagina, uretra, vejiga, canal anorrectal y periné en busca de un nódulo metastásico vaginal, mediante barrido latero-lateral. Se introdujo el transductor hasta el fórnix vaginal anterior en úteros en anteversión y en el fórnix posterior en raros casos de retroversión. Se exploró la pelvis con una profundidad de 10cm y mediante un barrido latero-lateral, de derecha a izquierda, y cráneo-caudal. Se valoró la presencia de líquido libre y de implantes tumorales intraperitoneales. La exploración

a tiempo real durante la ecografía ginecológica permitió evaluar la elasticidad y movilidad (o “signo del deslizamiento” o “*Sliding sign*”) de las estructuras pélvicas. Habiendo establecido una visión general de la pelvis, se magnificó la imagen del ultrasonido para comprender solo el cuerpo uterino, ocupando dos terceras partes de la pantalla. Primero se documentó el resultado de la valoración subjetiva de la invasión miometrial profunda y del estroma cervical y en un segundo tiempo que registraron las medidas objetivas. Se incluyeron en la base de datos la fecha de realización de la ecografía ginecológica, así como los datos relacionados con la estadificación prequirúrgica categorizado con una variable dicotómica: 1= Sí invasión y 0= NO invasión, tanto para la invasión miometrial profunda, como para la invasión del estroma cervical y anexial.

2.2. MEDICIÓN DE LA INVASIÓN MIOMETRIAL PROFUNDA.

2.2.1. Medición subjetiva de la invasión miometrial profunda

El útero se evaluó en su totalidad mediante ecografía en dos dimensiones a tiempo real con barrido lateral de derecha a izquierda y luego transversalmente desde el cuello uterino hasta el fundus, después de girar la sonda 90°. Se valoró la morfología del útero y del endometrio en escala de grises y Doppler color, la relación del tumor con el útero, los anejos y el fondo de saco de Douglas en todos los casos. Se identificaron todas las estructuras relevantes según la técnica de exploración de la ecografía ginecológica dinámica e interactiva publicada por Testa en el año 2009.^{123,127} El protocolo de estudio del tumor mediante ecografía ginecológica se realizó siguiendo las directrices del protocolo de estudio IETA, en el que se establecieron y consensuaron los términos, definiciones y medidas para describir los hallazgos ecográficos de las lesiones endometriales, así como las características ecográficas del cáncer de endometrio.^{107,123} El grosor del endometrio se estimó por la máxima distancia entre las interfases proximal y distal del halo hipoecogénico de la zona de unión, sin incluirla.¹⁰⁶ La disrupción de la zona de unión se consideró como infiltración miometrial por el carcinoma.¹⁰⁷ La identificación del vaso nutriente principal del tumor fue de utilidad para la localización del origen del tumor, que consideramos que se correspondía con el lugar de mayor infiltración tumoral dentro del miometrio. Se clasificó el grado de vascularización mediante SCORES

utilizando el Doppler color de acuerdo con los términos y definiciones del grupo IETA, utilizando una frecuencia de repetición de pulsos (PRF) de 0,3 a 0,9 kHz, ajustando la ganancia y la PRF para disminuir el ruido acústico (figura 2).^{24,107} Se estimó la invasión miometrial profunda subjetivamente y se registró en función del grado de confiabilidad con el que el observador emitió en diagnóstico en una clasificación novedosa de 5 categorías denominada con el acrónimo ECI-RADS (Endometrial Cancer Imaging Reporting And Data System) (tabla 13). Las categorías 2 y 3 se corresponden con diagnósticos de invasión miometrial inferior al 50% y las categorías 4 y 5 se corresponden con diagnósticos de invasión miometrial profunda. El endometrio lineal, en el que no se observa el tumor, y los endometrios no valorables se categorizaron con las puntuaciones 1 y 0 respectivamente.

Tabla 11 Clasificación ECI-RADS (Endometrial Cancer Imaging Reporting And Data System) para la elaboración de informes. Predicción de la invasión miometrial profunda.

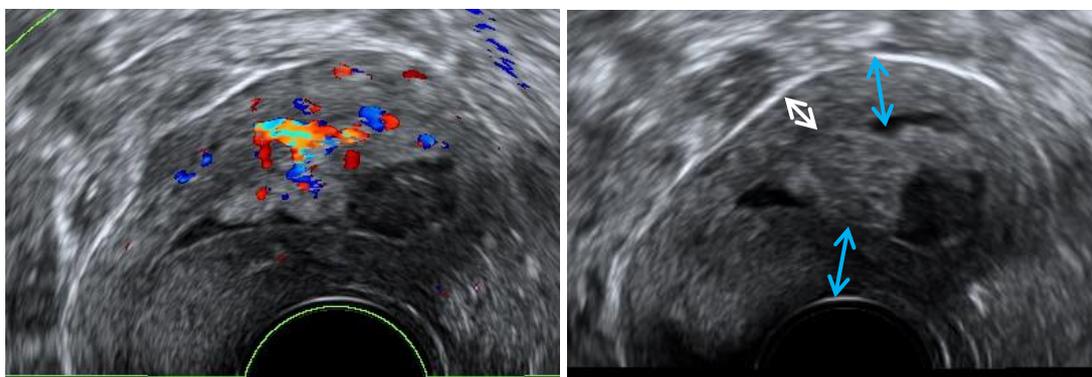
ECI-RADS	Definición
0	Endometrio no valorable
1	Endometrio lineal, no se observa tumor
2	Invasión miometrial inferior al 50% con alta fiabilidad
3	Invasión miometrial inferior al 50% con baja fiabilidad
4	Invasión miometrial superior o igual al 50% con baja fiabilidad
5	Invasión miometrial superior o igual al 50% con alta fiabilidad

2.2.2. Medición objetiva de la invasión miometrial profunda

Se realizó el barrido latero-lateral y cráneo-caudal del útero a tiempo real y se identificó el lugar de máxima invasión miometrial subjetivamente mediante escala de grises y estudio Doppler color (Figura 3). Una vez establecido el lugar de máxima invasión miometrial, se tomaron las siguientes medidas:

- Tres diámetros ortogonales en milímetros (longitudinal, anteroposterior y transversal) y volumen del útero en centímetros cúbicos mediante ETV en dos dimensiones a tiempo real. El volumen uterino se calculó a partir de los tres diámetros ortogonales mediante la fórmula aproximada para un elipsoide ($\text{Volumen}=(D1 \times D2 \times D3)/2$).¹²³
- Tres diámetros ortogonales en milímetros y volumen del tumor en centímetros cúbicos mediante ETV en dos dimensiones. El volumen tumoral se calculó usando los tres diámetros ortogonales mediante la fórmula aproximada para un elipsoide ($\text{Volumen}=(D1 \times D2 \times D3)/2$).¹²³
- Mínima distancia hasta la serosa. Se determinó el origen del tumor en el lugar de máxima invasión subjetivamente con la ayuda de la ecografía en dos dimensiones a tiempo real y el Doppler color. Se documentó la mínima distancia hasta la serosa en milímetros.
- Espesor miometrial original o máximo espesor libre de tumor, que se corresponde con miometrio normal sin invasión. Medido preferiblemente en el miometrio contiguo al origen del tumor, o en la pared miometrial homóloga contralateral si el origen del tumor era muy extenso.

Figura 2 Medición objetiva de la invasión miometrial. La vascularización del tumor permite localizar la ubicación de la mínima distancia entre el frente del tumor y la serosa (flecha blanca). En este caso, el espesor miometrial basal de la paciente puede medirse en la misma pared o en la contralateral (flechas azules).



Una vez localizado el punto de mayor invasión miometrial, se calculó la profundidad de invasión mediante una fórmula novedosa: **Profundidad de invasión = $[(1 - (a/b)] \times 100$** ; donde “a” se corresponde con la mínima distancia desde el tumor hasta la serosa, en milímetros, y en el lugar de mayor invasión; y “b” se corresponde con el miometrio máximo libre de tumor (miometrio original sano, no invadido) (figura 3). El resultado se expresó en porcentaje y posteriormente se convirtió en una variable dicotómica donde “0” indicó invasión miometrial <50% y “1” indicó invasión ≥50%. La ecografía 3D fue útil para el estudio de las paredes miometriales laterales en la reconstrucción del plano coronal. La función TUI (Tomographic Ultrasound Image) permitió la reconstrucción de diferentes cortes paralelos del cuerpo uterino (Figura 4).

Figura 3 Reconstrucción de cortes transversales del cuerpo uterino mediante la función TUI (Tomographic Ultrasound Image) sobre la captura del volumen uterino de la ecografía en tres dimensiones.



2.3. MEDICIÓN SUBJETIVA DE LA INVASIÓN DEL ESTROMA CERVICAL.

El estudio se centró en el cérvix retirando la sonda hacia la vagina, y se realizó un barrido latero-lateral y cráneo-caudal. Se realizó una valoración subjetiva de la invasión del estroma cervical. Se diagnosticó de invasión cervical en aquellos casos en que el tumor ocupaba el canal endocervical y no se deslizaba sobre la pared cervical al comprimir el cérvix con el transductor (Signo del deslizamiento negativo) y/o se observaron vasos de unión entre el tumor y el estroma cervical.¹²⁷ La invasión cervical se catalogó en una variable dicotómica: “1” = invasión o “0” = no invasión.

2.4. MEDICIÓN SUBJETIVA DE LA INVASIÓN ANEXIAL.

Se identificaron los ovarios y se estimaron las siguientes medidas: diámetros longitudinal, anteroposterior y transversal mayor, y el volumen. Se utilizaron hasta tres métodos para la búsqueda de los ovarios:

- Ubicación de los ovarios en el área intraperitoneal dentro del triángulo delimitado por los vasos ilíacos.
- Seguimiento del mesosálpinx / ligamento ancho a partir de la sección transversal del cuerpo uterino. Sería la técnica estándar según el grupo de Testa et al ¹²⁷.
- Localizar 4cm de vena ilíaca y, en ese plano oblicuo, realizar un barrido cráneo-caudal, en torno a la fosa ovárica.

Se realizó un diagnóstico diferencial de la masa anexial mediante valoración subjetiva. Se documentó su relación con el útero y se determinó su tamaño, posición, forma, su patrón de eco (quístico, sólido o mixto) y su naturaleza vascular mediante ecografía Doppler y Doppler color. La ausencia de deslizamiento entre la masa anexial y las estructuras circundantes se interpretó como signo de invasión anexial. Se documentó la presencia o ausencia de líquido libre. La invasión anexial se catalogó en una variable dicotómica: “1” = invasión o “0” = no invasión.

3. ESTADIFICACIÓN PREQUIRÚRGICA MEDIANTE RESONANCIA MAGNÉTICA

La resonancia magnética con secuencia de difusión y estudio dinámico con contraste estaba incluida en nuestro protocolo de estadificación prequirúrgica y fue evaluada por tres especialistas expertos en patología ginecológica. Se realizó la RM de estadificación según los protocolos locales. Se realizó preparación intestinal con 6 horas de ayunas (4h en diabéticos) para disminuir los movimientos intestinales que podrían artefactuar la visualización de las estructuras pélvicas. La RM se realizó con la paciente en decúbito supino, con las manos a lo largo del cuerpo o sobre el tórax. En algunos equipos existe la posibilidad de colocar los brazos por encima de la cabeza y así evitar artefactos de aliasing en la región pélvica. Se adaptó el FOV (field of view) a la medida de la pelvis.

Se indicó a la paciente que la respiración fuera lo más suave posible para evitar artefactos por movimiento y se realizaron apneas en secuencias HASTE (hemiabdomen superior). En pacientes sin la capacidad de mantener apneas en secuencias HASTE, se utilizó el navegador para corregir los artefactos o se aumentó el número de concatenaciones (disminuye el tiempo de apnea en algunas secuencias).

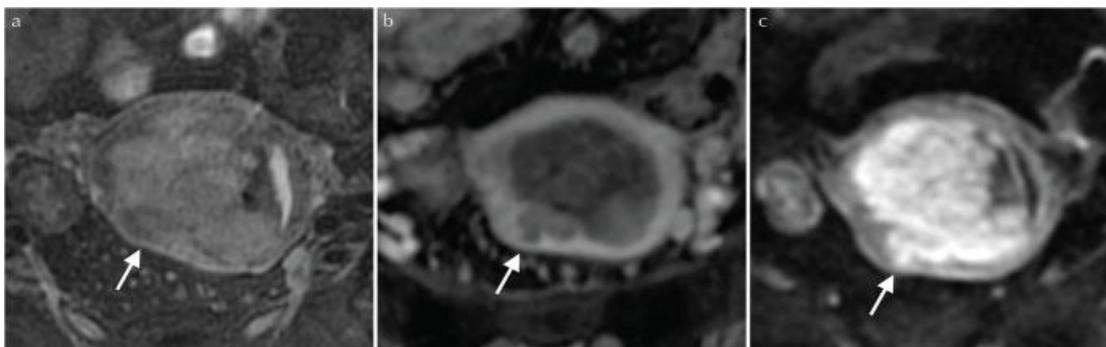
El protocolo de RM en la neoplasia de endometrio de nuestro hospital es el siguiente:

1. Secuencias sobre ABDOMEN superior: Ax T1 in/opp Ax HASTE; Coronal_haste; DWI; epi2D_diff_b50_400_800
2. Secuencias sobre PELVIS: orientaciones centradas en endometrio: Axial T1 (FOV largo para asesoramiento de ganglios linfáticos); Sagital T2 TSE; Axial T2 TSE; Eje corto T2 TSE; Eje largo T2 TSE; DWI epi2D_diff_b50_400_800 axial oblicuo; Opcional: DWI sagital

Se utilizó contraste endovenoso en estadios iniciales. Se obtuvieron imágenes en los tres planos del espacio del útero y de los ovarios, con datos morfológicos, funcionales y dinámicos (estudio con contraste endovenoso). La profundidad de la invasión miometrial se evaluó

subjetivamente valorando la irregularidad o desaparición de la zona de unión entre el endometrio y el miometrio. Se clasificó en dos grupos: $<50\%$ de invasión miometrial (o no invasión) y $\geq 50\%$ de invasión miometrial. La invasión del estroma cervical se evaluó subjetivamente y se clasificó en una variable dicotómica: “1” = invasión o “0” = no invasión. No se tuvo conocimiento del resultado de la estadificación ecográfica en el momento de emitir el informe. Se incluyó en el análisis de datos la fecha de la RM y la presencia o ausencia de invasión miometrial profunda e invasión del estroma cervical. En la figura 5 se representa un ejemplo de estudio por RM de un tumor endometrial (imágenes cedidas por la doctora Marta Vera, radióloga del Hospital Vall d’Hebron).

Figura 4 Valoración de la invasión miometrial por el carcinoma de endometrio. (a) Axial oblicuo T2 con saturación grasa muestra tumoración endometrial de señal intermedia. El límite entre el tumor y el miometrio y la invasión miometrial es difícil de valorar. (b) Axial oblicuo T1-FS post-contraste muestra el tumor (flecha) con baja intensidad que contrasta con miometrio captante demostrando invasión profunda ($>50\%$). (c) Axial oblicuo difusión distingue la masa tumoral con alta intensidad que contrasta con baja intensidad miometrial.



4. ESTADIFICACIÓN QUIRÚRGICA

Un equipo compuesto por cuatro ginecólogos oncólogos realizó el tratamiento quirúrgico del cáncer de endometrio mediante cirugía mínimamente invasiva, exceptuando los pacientes con contraindicación para la anestesia general o los casos con útero de gran tamaño, donde se realizó cirugía laparotómica para evitar la fragmentación de la pieza quirúrgica. La estadificación quirúrgica se realizó siguiendo los criterios de la Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia (FIGO) 2009.¹⁷ Los procedimientos quirúrgicos se realizaron según las

guías de práctica clínica de la Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia (SEGO) y de la European Society of Gynecology Oncology (ESGO): En los tumores de tipo I se realizó histerectomía extrafascial, con salpingooforectomía bilateral, y detección selectiva del ganglio centinela en los tumores de bajo riesgo e intermedio. En el subgrupo de tumores de alto riesgo se realizó histerectomía extrafascial, con salpingooforectomía bilateral, y detección selectiva del ganglio centinela y linfadenectomía pélvica y aórtica sistemática. También se realizó exéresis de cualquier nódulo y/o implante intraperitoneal sospechoso. En los carcinomas de endometrio tipo II se realizó histerectomía extrafascial, con salpingooforectomía bilateral, linfadenectomía pélvica bilateral y aórtica sistemática, omentectomía, biopsias peritoneales aleatorias y/o de zonas sospechosas más citorreducción en casos necesarios.

5. ESTUDIO HISTOPATOLÓGICO

El estudio morfológico de la pieza quirúrgica fue evaluado siempre por el mismo facultativo e incluyó el tipo y grado histológico, estructuras afectadas y resto de parámetros incluidos en la estadificación anatómica y quirúrgica de la FIGO 2009. Se realizó estudio microscópico del útero, los anejos, de los ganglios y de todas las piezas quirúrgicas remitidas por el cirujano. Las variables histopatológicas evaluadas fueron tipo y grado histológico. El adenocarcinoma endometriode se clasificó en 3 grados: grado 1 = bien diferenciado, cuando las áreas sólidas representan <5%; grado 2 = moderadamente diferenciado, con áreas sólidas entre el 5 – 50% y grado 3 = poco diferenciado, cuando el patrón sólido supera el 50%. Se registró el tipo de invasión miometrial microscópica indicando los casos con infiltración tipo MELF (*microcystic, fragmented and elongated*), la existencia de invasión o no de los espacios linfovascuales y el estudio molecular, mediante técnicas de inmunohistoquímica y PCR. Se documentó también el tamaño del tumor, la invasión miometrial, y la invasión cervical, así como el estadio tumoral según la clasificación de la FIGO 2009, utilizándose como patrón de referencia para calcular el rendimiento diagnóstico de las pruebas de imagen. Se registraron en la base de datos la fecha de la cirugía, la presencia de patrón de invasión MELF (0=NO, 1=SÍ), la invasión miometrial profunda, la invasión del estroma cervical y la invasión anexial según una variable dicotómica (0=NO, 1=SÍ).

6. COMITÉ DE ÉTICA Y GUÍA DE LA BUENA PRÁCTICA CLÍNICA

El estudio se llevó a cabo de acuerdo con los principios éticos para la investigación médica en seres humanos según la propuesta de la Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial (7ª revisión) y los principios de la guía de buena práctica clínica. El proyecto de investigación con número PR(AMI)86/2014 fue aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital Universitario Vall d'Hebron (ANEXO I). Las pacientes fueron informadas y firmaron el consentimiento informado (ANEXO III). Se siguieron las guías de consenso STRAD para garantizar la transparencia en la redacción de los resultados.¹⁵³

7. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

7.1. ESTIMACIÓN DEL TAMAÑO MUESTRAL

Se realizó un diseño de estudio de no inferioridad para demostrar que la ecografía vaginal no es inferior a la resonancia magnética en la clasificación del grado de invasión miometrial y del estroma cervical en la estadificación prequirúrgica del carcinoma endometrial. Los cálculos se efectuaron mediante el programa PASS tras ajustar varios escenarios y asumiendo que la discordancia entre ambas técnicas es del 10%, que la sensibilidad de la RM del 87% y de la ecografía del 82%, y estableciendo el límite inferior en 3% (es decir, la sensibilidad de la ecografía no sería inferior al 84%), estableciendo un error alfa del 5% y un poder del 80%. Se estimó un tamaño muestral de 91 pacientes. Este diseño de estudio de no inferioridad se realizó en el año 2013 para todos los carcinomas de endometrio sin distinción entre tipo y grado histológico, pero a partir del año 2015, los expertos mundiales recomendaron focalizar los estudios de estadificación prequirúrgica del carcinoma endometrial sobre los carcinomas endometrioides G1-G2, por lo que se decidió aumentar el tamaño muestral de nuestro estudio y estratificar la muestra, hasta conseguir un mínimo de 90 carcinomas endometrioides G1-G2.

7.2. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Los datos se recogieron en una hoja de datos en papel (ANEXO IV) y posteriormente se introdujeron en una base de datos de Microsoft Access®. El análisis estadístico se realizó con los resultados de la medición objetiva de la ETV. Se realizó un análisis descriptivo de la cohorte. Se calculó la media y rango de la edad, el índice de masa corporal, del tamaño y volumen tumoral medido por ecografía y del tiempo transcurrido desde la realización de las pruebas índice y la cirugía. Se calculó el número de casos y porcentaje de casos para cada tipo y grado histológico en función del resultado de la biopsia preoperatoria. Teniendo en cuenta el estudio histopatológico definitivo, se calculó la prevalencia de los tipos y grados histológicos, de la invasión miometrial profunda, de la invasión del estroma cervical, y de los estadios de la FIGO 2009. La sensibilidad, especificidad, tasa de falsos negativos y positivos, valores predictivos, razones de verosimilitud y precisión diagnóstica, así como sus intervalos de confianza se estimaron utilizando del estudio histopatológico definitivo como prueba de referencia. Este estudio comparativo se realizó para todos los tipos histológicos y estratificando la muestra en grupos en función del grado histológico de la biopsia preoperatoria. Las razones de verosimilitud se representaron mediante el nomograma de Fagan utilizando la calculadora *on line* de Alan Schwartz (disponible en <http://araw.mede.uic.edu/cgi-bin/testcalc.pl>). El estudio de concordancia entre ecografía y resonancia se estimó mediante el índice de acuerdo y el índice Kappa con su intervalo de confianza para todos los casos, y para los casos positivos o negativos según el resultado de anatomía patológica. La prueba de McNemar indicó si existen diferencias en la clasificación. Los valores de Kappa se clasificaron según la propuesta de Brennan y Silman en 'Deficiente' ($\kappa \leq 0,20$), 'Regular' (0,21–0,40), 'Moderado' (0,41–0,60), 'Bueno' (0,61–0,80) y 'Muy bueno' (0,81–1,00).¹⁵⁴

Todos los análisis estadísticos se han realizado utilizando el programa STATA 15.1. Se ha considerado estadísticamente significativa una $p < 0.05$.

7.3. INTERPRETACIÓN DE LAS PRUEBAS DIAGNÓSTICAS

La identificación de los casos con el evento que queremos medir, que en nuestro caso es la invasión miometrial profunda o invasión del estroma cervical, se realiza mediante pruebas diagnósticas que tienen como referente el resultado histopatológico definitivo de la pieza de histerectomía. La capacidad de una prueba para clasificar correctamente los casos positivos y negativos depende de su rendimiento diagnóstico (o exactitud o eficacia), que es un indicador de validez de una prueba. La prueba ideal sería aquella que clasifica correctamente todos los casos (verdaderos positivos y verdaderos negativos), pero la realidad es que todas las pruebas presentan errores diagnósticos (tabla 11). La predicción de la invasión miometrial profunda mediante ecografía ginecológica reportada presenta un error diagnóstico cercano al 20%.

7.3.1 Exactitud diagnóstica de una prueba y valores predictivos

La exactitud diagnóstica de una prueba es la capacidad de esta para clasificar correctamente los casos que presentan el evento y los que no lo presentan (verdaderos diagnósticos positivos y negativos), y está representada por los valores de sensibilidad y la especificidad, y sus complementarios, tasa de falsos negativos y de falsos positivos (tabla 11). Estos índices son propiedades intrínsecas de las pruebas diagnósticas y no están influenciados por la prevalencia del evento que queremos medir sobre la muestra global a la que se aplica la prueba. La sensibilidad sí depende de los distintos grados de enfermedad en el grupo de pacientes que estamos evaluando.¹⁵⁵ La curva ROC, o curva de rendimiento diagnóstico, es un modelo matemático que permite medir la capacidad diagnóstica global de la prueba para todos los posibles puntos de corte en variables cuantitativas. En general se considera una exactitud diagnóstica aceptable si la sensibilidad y la especificidad alcanzan el umbral del 80%, aunque va a depender del objetivo de la prueba y del tipo de patología. Los valores predictivos evalúan el comportamiento de las pruebas diagnósticas en la población que estamos estudiando y dependen de la prevalencia del evento que estamos estudiando.¹⁵⁶

Tabla 12 Propiedades de las pruebas diagnósticas y rendimiento diagnóstico

		Prueba referencia			
		+	-		
Prueba índice	+	VP	FP	P	⇒ Poder predictivo
	-	FN	VN	N	
		I	NI	T	
		⇓			
		Índices de exactitud			

Prevalencia del evento = I/T

Sensibilidad = VP/I

Especificidad = VN/NI

Tasa de falsos negativos = FN/I = 1-sensibilidad

Tasa de falsos positivos = FP/NI = 1-especificidad

Valor predictivo positivo = VP/P

Valor predictivo negativo = VN/N

Razón de verosimilitud positiva = VP/FP

Razón de verosimilitud negativa = FN/VN

Eficiencia global = (VP + VN) /T

VP: verdadero positivo; FP: falso positivo; P: total de positivos; FN: falso positivo; VN: verdadero negativo; N: total de negativos; I: invasión; NI: no invasión; T: total de pacientes

7.3.2 Razones de verosimilitud positiva y negativa (LR+ y LR-)

La razón de verosimilitud (*likelihood ratio*) relaciona la sensibilidad y la especificidad en un solo índice y el más utilizado en medicina basada en la evidencia es la razón de verosimilitud positiva. Este índice dimensiona el beneficio clínico de una prueba diagnóstica en forma

independiente de la prevalencia, por lo que se convierte en una herramienta de gran utilidad para la toma de decisiones clínicas.

La razón de verosimilitud positiva es el resultado de dividir la proporción de casos con el evento y con resultado positivo en la prueba (porcentaje de verdaderos positivos o sensibilidad) entre la proporción de casos sin el evento y con resultado positivo de la prueba (porcentaje de falsos positivos o 1-especificidad). Cuanto mayor es la LR+ respecto a 1, mayor es la certidumbre de que el sujeto con valor positivo de la prueba presente invasión miometrial profunda o del estroma cervical. La razón de verosimilitud negativa se calcula dividiendo el porcentaje de falsos negativos (1-sensibilidad) entre el porcentaje de verdaderos negativos (especificidad). Cuanto menor es el LR- mayor es la certidumbre de que el sujeto con resultado negativo no presente invasión profunda (tabla 12).¹⁵⁶ Las razones de verosimilitud permiten estimar o predecir la probabilidad *post-test* mediante el nomograma de Fagan.

Tabla 13 Rangos de los valores de las razones de verosimilitud y utilidad clínica

LR+	LR-	Utilidad
10	<0,1	Altamente relevante, excelente
5-10	0,1-0,2	Buena
2-5	0,5-0,2	Regular
<2	>0,5	Mala

LR: Likelihood ratio o razón de verosimilitud

7.3.3 Probabilidad post-test

La probabilidad post-test coincide con el valor predictivo para positivos y se utiliza para su cálculo la odds pre-test que es el resultado de dividir la prevalencia del evento que estamos midiendo entre 1-prevalencia. La odds post-test es la odds de tener el evento después de aplicar una prueba y disponer de su resultado y se calcula multiplicando la odds pre-test por la razón de verosimilitud positiva. Para transformar la odds post-test en probabilidad se divide la odds entre odds post-test +1.

7.3.4 Nomograma de Fagan

La predicción de probabilidades puede representarse mediante el nomograma de Fagan utilizando las razones de verosimilitud. El nomograma de Fagan es un modelo predictivo en el que se representa la probabilidad pre-test de presentar el evento, las razones de verosimilitud positiva (azul) y negativa (rojo) y la probabilidad post-test resultante en tres líneas verticales de izquierda a derecha (figura 2). La prueba ideal sería aquella que aumenta la probabilidad de presentar el evento con resultado positivo y lo disminuye con el resultado negativo del test. Las razones de verosimilitud y el nomograma de Fagan son dos instrumentos básicos para el uso racional de las pruebas diagnósticas.

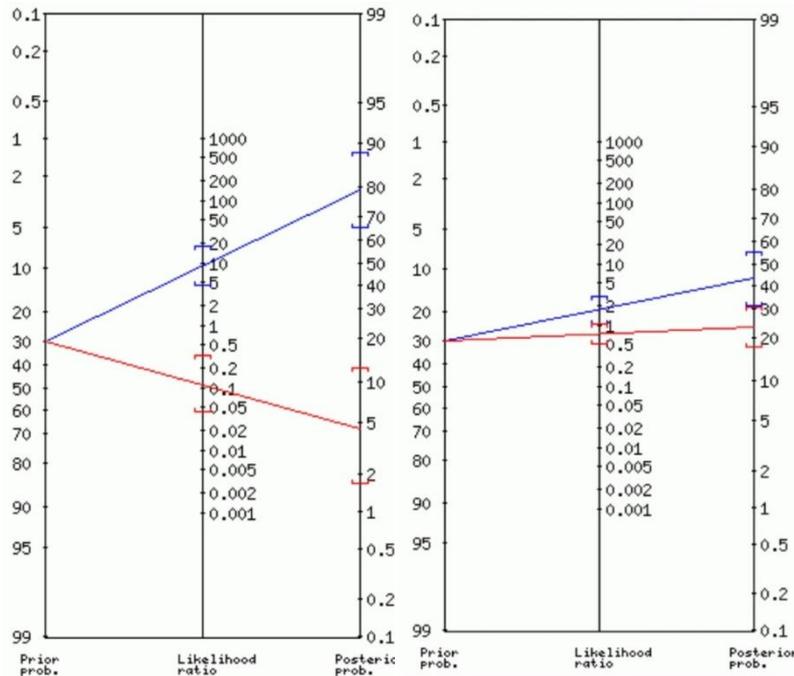
7.3.5 Significación estadística valor-p

El valor-p es la probabilidad bajo un modelo estadístico especificado de que un resumen estadístico de los datos sea igual o más extremo que su valor observado. La comunidad estadística ha estado preocupada por los problemas de reproducibilidad y replicabilidad de los resultados y conclusiones de los artículos científicos publicados relacionados con el valor-p, sugiriendo confusión e incluso dudas sobre la validez de la ciencia. El malentendido o mal uso de la inferencia estadística es solo una de las causas de la "crisis de reproducibilidad".¹⁵⁷

La validez de las conclusiones científicas, incluida su reproducibilidad, depende de algo más que los métodos estadísticos en sí. Las técnicas elegidas adecuadamente, los análisis realizados adecuadamente y la interpretación correcta de los resultados estadísticos también juegan un papel clave para garantizar que las conclusiones sean sólidas y que la incertidumbre que las rodea esté representada adecuadamente.¹⁵⁷

La asociación americana de estadística (ASA) ha publicado una "Declaración sobre la significación estadística y los valores-p" con seis principios que subyacen al uso y la interpretación adecuados del valor-p con la finalidad de mejorar el razonamiento estadístico y científico y mejorar la reproducibilidad de la investigación científica.¹⁵⁸

Figura 5 Nomograma de Fagan para una prueba diagnóstica muy útil (izquierda): prevalencia del 30% y un test con sensibilidad y especificidad del 90%. LR (+) 9 (IC 95%; 4-18), LR (-) 0,11 (IC 95%; 0,04-0,33). La probabilidad post-test positivo será del 79% (IC95%; 65-89) y post-test negativo del 5% (IC 95%; 2-12). Nomograma de Fagan de una prueba diagnóstica poco útil (derecha): prevalencia 30%, sensibilidad 50%, especificidad 71%, LR (+) 1,75 (IC95%; 1,05-2,93), LR (-) 0,7 (IC95%; 0,48-1,03), probabilidad post-test positivo del 43% (IC95%; 31-56), probabilidad post-test negativo del 23% (IC95%; 13-31)



1. Los valores-p pueden indicar cómo de incompatibles son los datos con un modelo estadístico especificado.
2. Los valores-p no miden la probabilidad de que la hipótesis estudiada sea verdadera o que los datos se hayan producido por casualidad al azar.
3. Las conclusiones científicas y las decisiones comerciales o políticas no deben basarse solo en si un valor-p supera un umbral específico. Las prácticas que reducen el análisis de datos o la inferencia científica a reglas mecánicas como "p <0.05" para justificar afirmaciones o conclusiones científicas pueden conducir a creencias erróneas, a una mala toma de decisiones y a una distorsión considerable del proceso científico.
4. Las conclusiones y las decisiones científicas no deben basarse solo en si un valor-p supera un umbral específico o no. La inferencia adecuada requiere informes completos

y transparencia. Los valores p y los análisis relacionados no deben informarse selectivamente. Realizar múltiples análisis de los datos e informar solo aquellos con ciertos valores de p (generalmente aquellos que pasan un umbral de significancia) hace que los valores de p reportados sean esencialmente no interpretables. No se pueden extraer conclusiones científicas válidas basadas en valores p y estadísticas relacionadas sin saber al menos cuántos y qué análisis se realizaron, y cómo se seleccionaron los informes (incluidos los valores p) para la presentación de informes.

5. Un valor p , o significancia estadística, no mide el tamaño de un efecto o la importancia de un resultado. Los valores p más pequeños no implican necesariamente la presencia de efectos más grandes o más importantes, y los valores p más grandes no implican falta de importancia o incluso falta de efecto. Cualquier efecto, por pequeño que sea, puede producir un valor p pequeño si el tamaño de la muestra o la precisión de la medición es lo suficientemente alta, y los efectos grandes pueden producir valores p poco impresionantes si el tamaño de la muestra es pequeño o las mediciones son imprecisas. Del mismo modo, los efectos estimados idénticos tendrán valores p diferentes si la precisión de las estimaciones difiere.
6. Por sí mismo, un valor p no proporciona una buena medida de evidencia con respecto a un modelo o hipótesis.

En vista del mal uso y de los conceptos erróneos prevalentes sobre los valores p , algunos estadísticos prefieren complementar o incluso reemplazar los valores p con otros enfoques. Estos incluyen métodos que enfatizan la estimación sobre las pruebas, como la confianza, la credibilidad o los intervalos de predicción; los métodos bayesianos; medidas alternativas de evidencia, como las razones de probabilidad. Todas estas medidas y enfoques se basan en suposiciones adicionales, pero pueden abordar más directamente el tamaño de un efecto (y sus efectos asociados).¹⁵⁷ La buena práctica estadística, como componente esencial de la buena práctica científica, recomienda utilizar los principios del buen diseño y conducta del estudio, una variedad de resúmenes numéricos y gráficos de datos, la comprensión del fenómeno en estudio, la interpretación de los resultados en contexto, la información completa y la lógica adecuada y la comprensión cuantitativa de lo que significan los resúmenes de datos. Ningún índice único debe sustituir al razonamiento científico.¹⁵⁷

7.3.6 Reproducibilidad y transparencia

La red EQUATOR o en inglés EQUATOR Network (Enhancing the QUALity and Transparency Of health Research) es una organización que reúne a investigadores, editores de revistas médicas, revisores por pares, organismos de financiación de la investigación y otros colaboradores con interés mutuo en mejorar la calidad, la confiabilidad y el valor de las publicaciones científicas mediante informes transparentes y precisos. Este grupo de expertos ha publicado directrices específicas para la elaboración de informes para que los investigadores de salud la utilicen al escribir manuscritos. La guía de informes proporciona una lista mínima de información necesaria para garantizar que un manuscrito pueda ser entendido por un lector, replicado por un investigador y utilizado por un médico para tomar una decisión clínica.

Se ha descrito una guía para cada tipo de estudio: guía CONSORT para ensayos clínicos randomizados, guía STROBE para estudios observacionales, guía PRISMA para revisiones sistemáticas, guía SPIRIT para estudios de protocolos, guía STARD para estudios de pruebas diagnósticas, guía CARE para casos clínicos o la guía AGREE para las guías de práctica clínica, entre otras. La mayoría de criterios son comunes entre las diferentes guías. Nosotros nos basaremos en la guía de consenso de la declaración STARD para el desarrollo de este trabajo de tesis.

RESULTADOS

1. ESTADIFICACIÓN PREQUIRÚRGICA DEL CARCINOMA DE ENDOMETRIO

1.1. DIAGRAMA DE FLUJO DE PACIENTES SIGUIENDO LA GUÍA DE CONSENSO STARD 2015

Se reclutaron un total de 228 pacientes con carcinoma de endometrio en la biopsia de endometrio preoperatoria. La cirugía se contraindicó en 14 casos por comorbilidad de la paciente en el momento del diagnóstico, por lo que se sometieron a estadificación quirúrgica 214 pacientes. La sombra acústica de los miomas, la adenomiosis o los quistes de Naboth, impidieron la adecuada valoración del endometrio en toda su extensión mediante ecografía ginecológica en 10 casos. No se realizó resonancia magnética en 36 pacientes, debido principalmente a claustrofobia. El estudio de extensión de algunos tumores no endometrioides se realizó mediante ETV y TC, y no se realizó RM. Los criterios de exclusión se detallan en el diagrama de flujo de pacientes basado en la declaración STARD 2015 (figura 6). Finalmente se incluyeron en el análisis 177 pacientes, todas ellas con adecuada estadificación prequirúrgica mediante ecografía ginecológica y resonancia magnética, y adecuada cirugía de estadificación. Se excluyó de la base de datos un caso con resultado histopatológico definitivo de sarcoma del estroma endometrial y dos casos con más de 120 días de tiempo transcurrido entre las pruebas índice y la cirugía. Consideramos que la muestra de pacientes representa adecuadamente la situación real en la que se pretende aplicar la prueba.

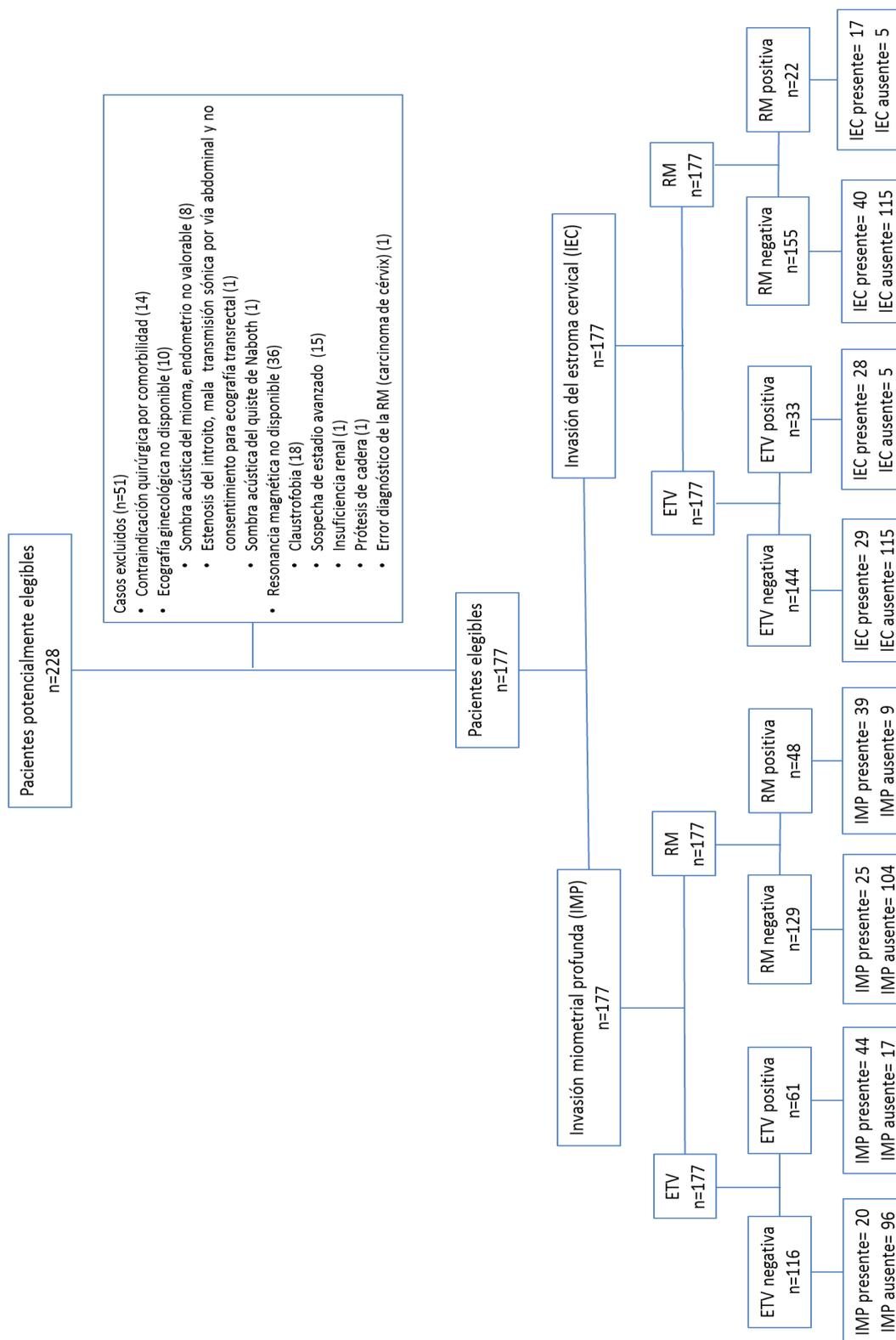
1.2. CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y PATOLÓGICAS DE LAS 177 PACIENTES.

Las características clínicas más relevantes de los 177 casos están representadas en la tabla 14. El resultado de la biopsia preoperatoria fue de carcinoma endometriode G1-G2 en la mayoría de casos (75%), observándose en mayor proporción el carcinoma endometriode G1. Los tiempos medios transcurridos entre las pruebas diagnósticas y la cirugía de estadificación son prácticamente iguales.

Tabla 14 Características clínicas y patológicas más relevantes de las 177 pacientes

Edad al diagnóstico (media y rango)	64 (31-93)
Índice de masa corporal (media y rango)	31 (17-48)
Tamaño del tumor según ETV en milímetros (mediana y rango)	37 (18-98)
Volumen del tumor según ETV en centímetros cúbicos (mediana y rango)	5 (0,04-222)
Tiempo transcurrido entre el test índice y la cirugía en días (media e IC 95%)	
Ecografía transvaginal	21 (19-23)
Resonancia magnética	22 (19-26)
Tipo y grado histológico según biopsia endometrial preoperatoria. n (%)	
Endometrioide G1	79 (45)
Endometrioide G2	52 (30)
Endometrioide G3	18 (10)
No endometrioide	28 (15)
Invasión miometrial profunda según histopatología definitiva. n (%)	
NO	113 (64)
SI	64 (36)
Invasión del estroma cervical según histopatología definitiva. n (%)	
NO	120 (68)
SI	57 (32)
Tipo y grado histológico según histopatología definitiva. n (%)	
Endometrioide G1	45 (25)
Endometrioide G2	80 (45)
Endometrioide G3	13 (8)
No endometrioide	39 (22)
Estadio FIGO 2009	
IA	84 (47)
IB	30 (17)
II	45 (25)
III	15 (9)
IV	3 (2)

Figura 6 Diagrama STARD del flujo de pacientes con carcinoma de endometrio



Se ha observado una discordancia clínicamente relevante entre el tipo y grado histológico de la biopsia preoperatoria y el resultado definitivo de la pieza de histerectomía en el 7% de los casos (12/177). Se trata de carcinomas endometrioides G1 o G2 en la biopsia preoperatoria que el estudio histopatológico definitivo ha informado de carcinoma endometrioide G3 o carcinoma no endometrioide. El resultado histopatológico del estudio de la pieza de histerectomía más frecuente fue el carcinoma endometrioide G2. El 47% de los casos se presentaron en estadio IA de la enfermedad.

Tabla 15 Propiedades de los test diagnósticos en relación a la predicción de la invasión miometrial profunda del carcinoma endometrial, sin distinción entre tipo y grado histológico. n=177.

	Ecografía transvaginal		Resonancia magnética	
	Valor (%)	IC 95%	Valor (%)	IC 95%
Prevalencia	36.16	29.08 - 43.7	36.16	29.08 - 43.7
Sensibilidad	68.75	55.94 - 79.76	60.94	47.93 - 72.9
Especificidad	84.96	77.01-90.99	92.04	85.42-96.29
Tasa falsos positivos	15.04	9.01 - 22.99	7.96	3.71 - 14.58
Tasa falsos negativos	31.25	20.24 - 44.06	39.06	27.10 - 52.07
Valor predictivo positivo	72.13	59.17 - 82.85	81.25	67.37 - 91.05
Valor predictivo negativo	82.76	74.64 - 89.14	80.62	72.74 - 87.05
Razón de verosimilitud (+)	4.57	2.86 - 7.3	7.65	3.97 - 14.76
Razón de verosimilitud (-)	0.37	0.25 - 0.53	0.42	0.31 - 0.58
Precisión diagnóstica	79.1	72.36 - 84.83	80.79	74.21 - 86.32
NND	1.86	-	1.89	-
NNM	4.78	-	5.21	-

NND: Número de resultados positivos necesarios para diagnosticar un caso; NNM: número de pacientes que necesitan realizar el test para que uno sea mal diagnosticado. IC: intervalo de confianza.

1.3. ESTIMACIÓN DE LA INVASIÓN MIOMETRIAL PROFUNDA

La prevalencia de invasión miometrial profunda en nuestra serie es del 36%. Se ha observado mayor sensibilidad, menor especificidad y menor precisión diagnóstica de la ETV en comparación con la RM, aunque no puede suponerse que estas diferencias sean estadísticamente significativas ya que se superponen los intervalos de confianza del 95% (tabla 15). La razón de verosimilitud positiva es mejor para la RM, sin hallarse diferencias estadísticamente significativas.

La concordancia entre la ETV y la RM en la predicción de la invasión miometrial profunda, se ha estimado mediante el índice kappa, y es moderada (0.592 [IC 95% 0.445 – 0.737]). El índice de acuerdo entre ambas pruebas es del 82% para toda la muestra y ambas clasifican mal un grupo de casos, aunque no son los mismos ($p=0.02$) (tabla 16A). En el grupo de verdaderos casos de invasión profunda según el estudio histopatológico definitivo, la concordancia entre las pruebas índice es moderada (0.421 [IC 95% 0.180 – 0.663]) y el índice de acuerdo es del 73%. La ETV clasifica en mayor medida casos con invasión miometrial profunda, los cuales no detecta la RM, aunque no son diferencias estadísticamente significativas ($p=0.225$) (tabla 16B). En el grupo de verdaderos casos que no invaden en profundidad según el estudio histopatológico definitivo, la concordancia entre ambas pruebas índice es regular (0.399 [IC 95% 0.226 – 0.572]) y el índice de acuerdo es del 88%. En este grupo sí que se encuentran discrepancias estadísticamente significativas: la ETV clasifica mayor número de casos como invasivos que no lo son, es decir, presenta mayor tasa de falsos positivos que la RM ($p=0.033$) (tabla 16C).

La razón de verosimilitud positiva de la ETV en nuestro estudio es regular y la de la RM es buena, aunque no puede suponerse que la diferencia sea estadísticamente significativa. La probabilidad pre-test de invasión miometrial profunda en el carcinoma de endometrio sin distinción entre tipo y grado histológico es del 36%. La probabilidad post-test para el resultado positivo es del 72% (IC 95%, 62-81) para la ETV y del 81% (IC 95%, 69-89) para la RM. La razón de verosimilitud negativa es regular tanto para la ETV como para la RM. La probabilidad post-test para el resultado negativo del 17% para la ETV (IC95%, 12-23) y del 19% para la RM

(IC95%, 15-25). Estos datos se representan gráficamente en la figura 7. Puede observarse que un resultado positivo es clínicamente útil, pero un resultado negativo no lo es.

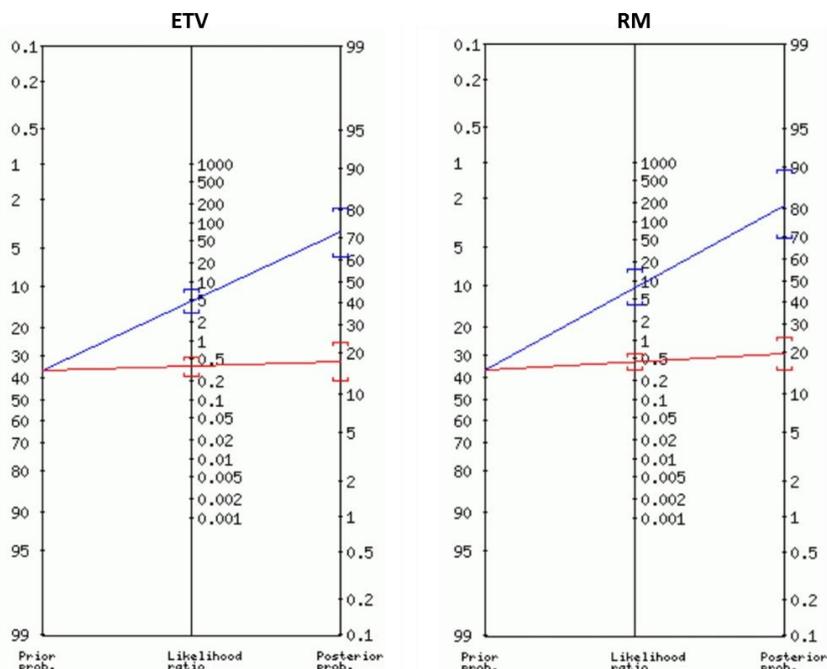
Tabla 16 Pruebas de concordancia entre la ETV y la RM en relación a la predicción de la invasión miometrial profunda del carcinoma de endometrio.

(A) Toda la muestra n=177						
		Resonancia magnética			P	Kappa
		< 50%	≥ 50%	Total		
Ecografía Ginecológica	< 50%	107	9	116 (66%)	0.02	0.592 [IC 95% 0.447 – 0.737]
	≥ 50%	22	39	61 (34%)		
	total	129 (73%)	48 (27%)	177 (100%)		

(B) Estudio histopatológico definitivo con resultado de invasión miometrial profunda n=64						
		Resonancia magnética			P	Kappa
		< 50%	≥ 50%	Total		
Ecografía Ginecológica	< 50%	14	6	20 (31%)	0.225	0.421 [IC 95% 0.180 – 0.663]
	≥ 50%	11	33	44 (69%)		
	total	25 (39%)	39 (61%)	64 (100%)		

(C) Estudio histopatológico definitivo de invasión miometrial superficial n=113						
		Resonancia magnética			P	Kappa
		< 50%	≥ 50%	Total		
Ecografía Ginecológica	< 50%	93	3	96 (85%)	0.033	0.399 [IC 95% 0.226 – 0.572]
	≥ 50%	11	6	17 (15%)		
	total	104(92%)	9 (8%)	113 (100%)		

Figura 7 Nomograma de Fagan para la ecografía vaginal (ETV) y la resonancia magnética (RM) en la predicción de la invasión miometrial profunda en el carcinoma de endometrio sin distinción entre tipo y grado histológico. Resultado positivo en azul y resultado negativo en rojo. n=177



1.4. ESTIMACIÓN DE LA INVASIÓN DEL ESTROMA CERVICAL.

La prevalencia de invasión del estroma cervical, así como las propiedades de los test diagnósticos, se representan en la tabla 17. La sensibilidad de la ETV en la predicción de la invasión del estroma cervical es superior que la sensibilidad de la RM, aunque ambas son bajas. Las especificidades son iguales. La precisión diagnóstica global de la ecografía es superior a la resonancia magnética, aunque no puede suponerse que estas diferencias sean estadísticamente significativas.

La concordancia entre la ETV y la RM en la predicción de la invasión cervical del carcinoma de endometrio es moderada (Kappa= 0.594 [IC 95% 0.451 – 0.737]) y el índice de acuerdo es del 89%. La ETV clasifica en mayor medida casos como invasión cervical, los cuales no detecta la RM (p=0.012) (tabla 18A). En los casos verdaderos positivos según el estudio histopatológico definitivo, la concordancia entre la ETV y la RM es moderada (Kappa=0.47 [IC 95% 0.231 –

0.709]) y el índice de acuerdo es del 74%. La ETV clasifica en mayor medida casos como invasión cervical que no detecta la RM ($p=0.005$) (tabla 18B). En los casos sin invasión del estroma cervical según el estudio histopatológico definitivo, la concordancia entre ambas pruebas es moderada ($Kappa=0.42$ [IC 95% 0.180 – 0.663]) y el índice de acuerdo es del 97%, no observándose diferencias en la clasificación ($p=1$) (tabla 18C).

Tabla 17 Propiedades de los test diagnósticos en relación a la predicción de la invasión cervical del carcinoma endometrial, sin distinción entre tipo y grado histológico N=177

	Ecografía transvaginal		Resonancia magnética	
	Valor (%)	IC 95%	Valor (%)	IC 95%
Prevalencia	32.20	25.39 - 39.63	32.20	25.39 - 39.63
Sensibilidad	49.12	35.63 - 62.71	29.82	18.43 - 43.40
Especificidad	95.83	90.54 - 98.63	95.83	90.54 - 98.63
Tasa de falsos positivos	4.17	1.37 - 9.46	4.17	1.37 - 9.46
Tasa de falsos negativos	50.88	37.29 - 64.37	70.18	56.60 - 81.57
Valor predictivo positivo	84.85	68.10 - 94.89	77.27	54.63 - 92.18
Valor predictivo negativo	79.86	72.37 - 86.08	74.19	66.56 - 80.88
Razón de verosimilitud (+)	11.79	6.00 - 23.17	7.16	3.22 - 15.93
Razón de verosimilitud (-)	0.53	0.45 - 0.63	0.73	0.65 - 0.83
Precisión diagnóstica	80.79	74.21 - 86.32	74.58	67.50 - 80.81
NND	2.22	-	3.90	-
NNM	5.21	-	3.93	-

NND: Número de resultados positivos necesarios para diagnosticar un caso; NNM: número de

La probabilidad pre-test de invasión del estroma cervical en el carcinoma de endometrio es del 32%. La utilidad clínica de una prueba positiva es altamente relevante para la ETV (por cada falso positivo se diagnostican 11 verdaderos positivos) y buena para la RM ($LR (+) = 7.16$). La probabilidad post-test para el resultado positivo es del 85% para la ETV (IC 95%, 70-93) y del 77% para la RM (IC 95%, 57-90). La utilidad clínica de un resultado negativo es mala para ambas pruebas. La probabilidad post-test para el resultado negativo es del 20% (IC95%, 16-25) para la ETV y del 26% (IC95%, 23-29) para la RM (figura 8).

Tabla 18 Pruebas de concordancia entre la ETV y la RM en relación a la predicción de la invasión del estroma cervical en el carcinoma de endometrio.

(A) Toda la muestra n=177

		Resonancia magnética			p	Kappa
		NO	SI	Total		
Ecografía Ginecológica	NO	140	4	144 (81%)	0.012	0.594 [IC 95% 0.451 – 0.737]
	SI	15	18	33 (19%)		
	Total	155 (88%)	22 (12%)	177 (100%)		

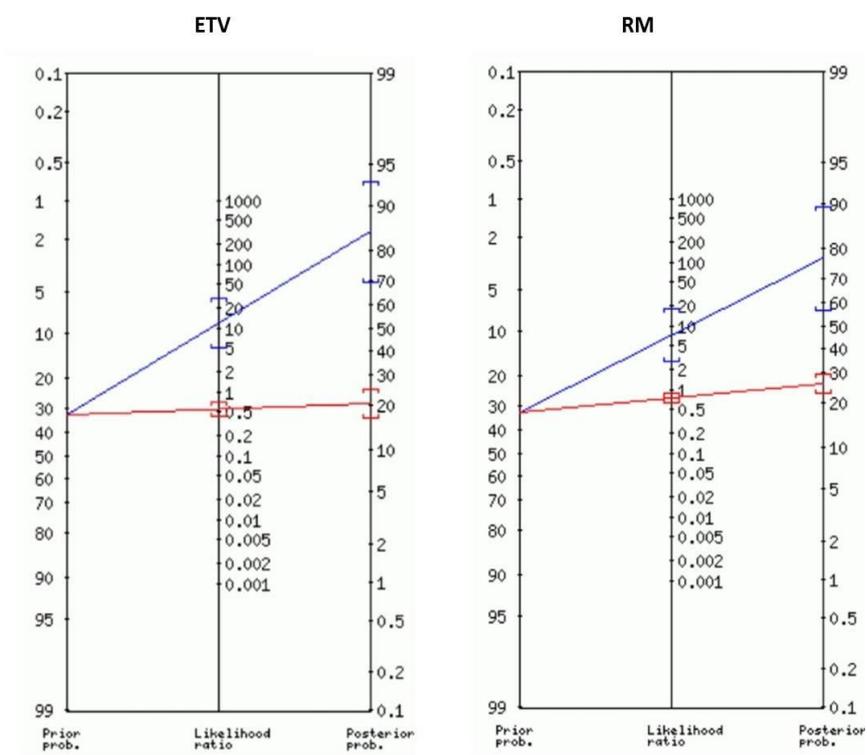
(B) Histopatología definitiva: invasión del estroma cervical n=57

		Resonancia magnética			p	Kappa
		NO	SI	Total		
Ecografía Ginecológica	NO	27	2	29 (51%)	0.005	0.470 [IC 95% 0.231 – 0.709]
	SI	13	15	28 (49%)		
	Total	40 (70%)	17 (30%)	57 (100%)		

(C) Histopatología definitiva: no invasión del estroma cervical n=120

		Resonancia magnética			p	Kappa
		NO	SI	Total		
Ecografía Ginecológica	NO	113	2	115 (96%)	1.000	0.421 [IC 95% 0.180 – 0.663]
	SI	2	3	5 (4%)		
	Total	115 (96%)	5 (4%)	120 (100%)		

Figura 8 Nomograma de Fagan para la ecografía vaginal (ETV) y la resonancia magnética (RM) en la predicción de la invasión del estroma cervical en el carcinoma de endometrio sin distinción entre tipo y grado histológico. Resultado positivo en azul y resultado negativo en rojo. n=177



1.5. ESTIMACIÓN DE LA INVASIÓN ANEXIAL

La prevalencia de la invasión anexial (8/177), así como las propiedades de los test diagnósticos, se representan en la tabla 19. No existen diferencias de clasificación entre la ETV y la RM: Los valores de sensibilidad, especificidad, valores predictivos, tasa de falsos negativos y positivos y precisión diagnóstica en la predicción de invasión anexial son iguales para ambas pruebas diagnósticas. Sensibilidad es del 25% y especificidad del 98%, con una precisión diagnóstica global del 95%.

Tabla 19 Propiedades de los test diagnósticos en relación a la predicción de la invasión anexial del carcinoma endometrial, sin distinción entre tipo y grado histológico. n=177

	Ecografía transvaginal		Resonancia magnética	
	Valor (%)	IC 95%	Valor (%)	IC 95%
Prevalencia	4.52	1.97 - 8.71	4.52	1.97 - 8.71
Sensibilidad	25.00	3.19 - 65.09	25.00	3.19 - 65.09%
Especificidad	98.82	95.79 - 99.8	98.82	95.79 - 99.86
Tasa de falsos positivos	1.18	0.14 - 4.21	1.18	0.14 - 4.21
Tasa de falsos negativos	75.00	34.91 - 96.81	75.00	34.91 - 96.81
Valor predictivo positivo	50.00	6.76 - 93.24	50.00	6.76 - 93.24
Valor predictivo negativo	96.53	92.60 - 98.72	96.53	92.60 - 98.72
Razón de verosimilitud (+)	21.13	5.46 - 81.80	21.13	5.46 - 81.80
Razón de verosimilitud (-)	0.76	0.67 - 0.86	0.76	0.67 - 0.86
Precisión diagnóstica	95.48	91.29 - 98.03	95.48	91.29 - 98.03
NND	4.20	-	4.20	-
NNM	22.12	-	22.12	-

NND: Número de resultados positivos necesarios para diagnosticar un caso; NNM: número de pacientes que necesitan realizar el test para que uno sea mal diagnosticado. IC: intervalo de confianza; p: significación estadística <0.05 (ETV vs RM).

La concordancia entre la ETV y la RM en la predicción de la invasión anexial es moderada (Kappa= 0.488 [IC 95% 0.341 – 0.636]) y el índice de acuerdo es del 98%. Ambas pruebas índice clasifican igual (tabla 20-A). En los casos con verdadera invasión profunda del miometrio según el estudio histopatológico definitivo, la concordancia entre las pruebas es regular (Kappa=0.33 [IC 95% 0.360 – 1.026]) y el índice de acuerdo es del 75%. Las dos pruebas clasifican igual de mal los casos verdaderos invasivos (tabla 20-B). En los casos sin invasión miometrial profunda según el estudio histológico definitivo, la concordancia entre las pruebas índice es moderada (Kappa=0.49 [IC 95% 0.343 – 0.645]), el índice de acuerdo es del 99% y no se han observado diferencias en la clasificación (p=1) (tabla 20-C).

La razón de verosimilitud positiva es altamente relevante y la razón de verosimilitud negativa es mala. La probabilidad pre-test de invasión anexial en el carcinoma de endometrio es del 4%. La probabilidad post-test para el resultado positivo es del 50% tanto para la ETV como para la RM (IC95%, 14-86). La probabilidad post-test para el resultado negativo del 3% tanto para la ETV como para la RM (IC95%, 2-5) (figura 9).

Tabla 20 Pruebas de concordancia entre la ETV y la RM en relación a la predicción de la invasión anexial

(A) Toda la muestra n=177						
		Invasión RM			p	Kappa
		NO	SI	total		
Ecografía ginecológica	NO	171	2	173 (98%)	1.000	0.488 [IC 95% 0.341 – 0.636]
	SI	2	2	4 (2%)		
	total	173 (98%)	4 (2%)	177 (100)		

(B) Histopatología definitiva: invasión anexial n=8						
		Invasión RM			p	Kappa
		NO	SI	total		
Ecografía ginecológica	NO	5	1	6 (75%)	1.000	0.333 [IC 95% 0.360 – 1.026]
	SI	1	1	2 (25%)		
	total	6 (75%)	2 (25%)	8 (100%)		

(C) Histopatología definitiva: no invasión anexial n=169						
		Invasión RM			p	Kappa
		< 50%	≥ 50%	total		
Ecografía ginecológica	NO	166	1	167 (99%)	1.000	0.494 [IC 95% 0.343 – 0.645]
	SI	1	1	2 (1%)		
	total	167(99%)	2 (1%)	169 (100%)		

Figura 9 Nomograma de Fagan para la ecografía vaginal (ETV) y la resonancia magnética (RM) en la predicción de la invasión anexial en el carcinoma de endometrio sin distinción entre tipo y grado histológico. Resultado positivo en azul y resultado negativo en rojo. n=177

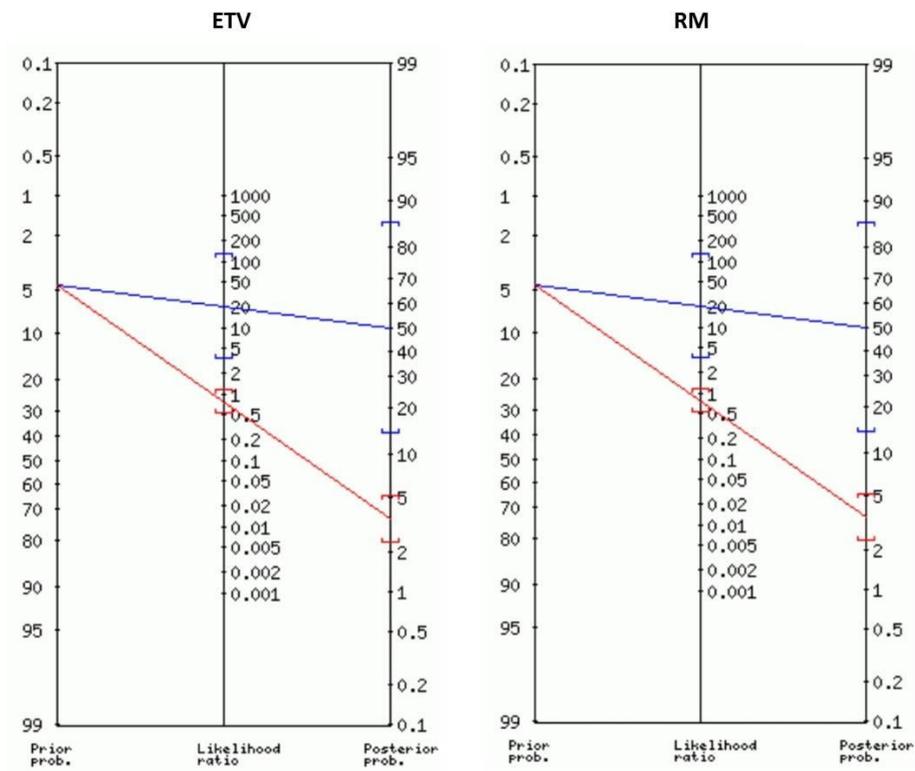
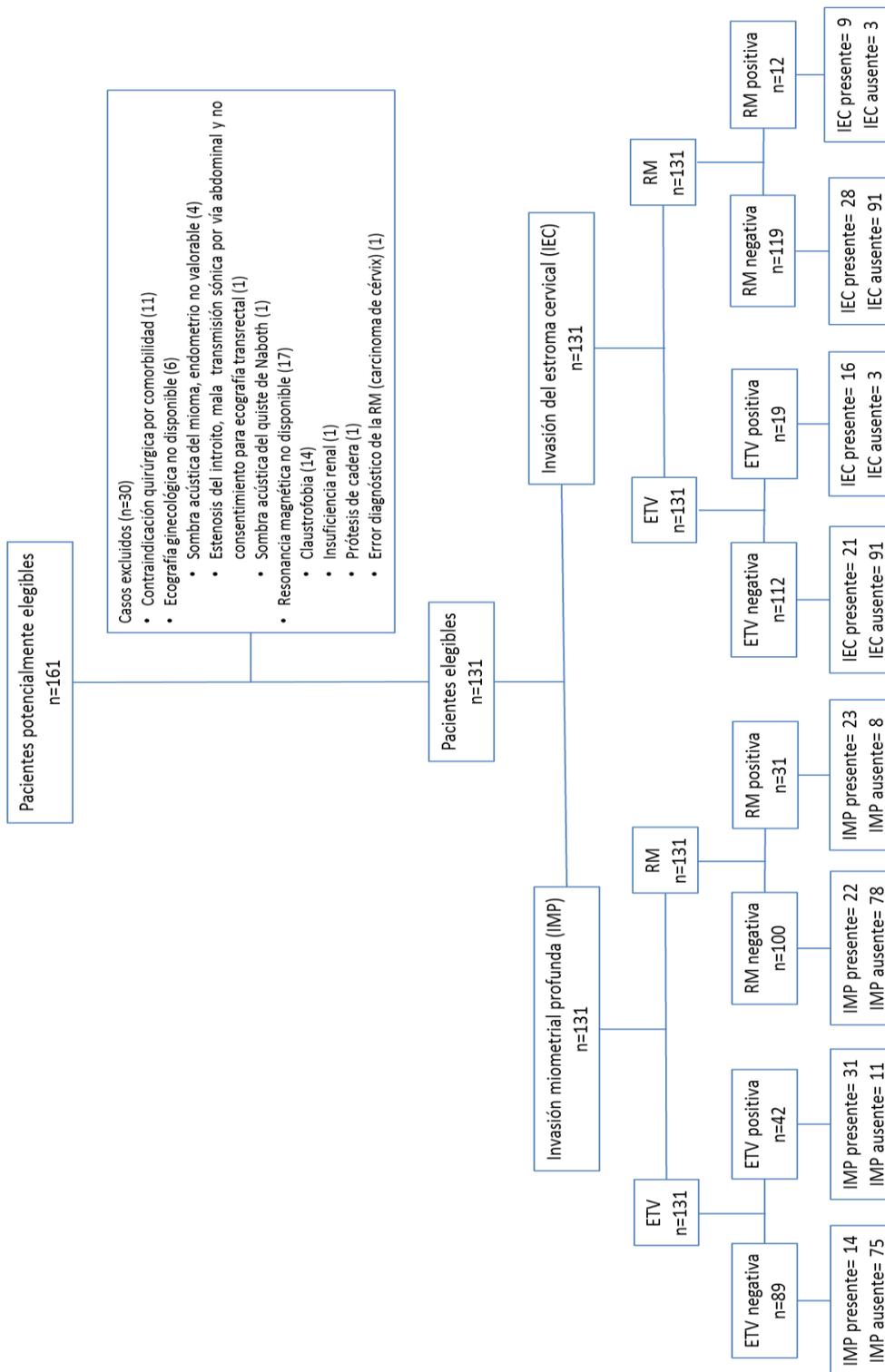


Figura 10 Diagrama STARD del flujo de pacientes con carcinoma endometrioide G1-2



2. ESTADIFICACIÓN PREQUIRÚRGICA DEL CARCINOMA DE ENDOMETRIO ENDOMETRIOIDE G1-2.

2.1. DIAGRAMA DE FLUJO DE PACIENTES SEGÚN LA GUÍA DE CONSENSO STARD 2015

Se han reclutado 228 pacientes con carcinoma endometrial de cualquier tipo y grado histológico, el 70% de los cuales (161 casos) se correspondieron con carcinomas endometrioides G1-2, una vez excluidos los carcinomas endometrioides G3 y los no endometrioides.

Tabla 21 Propiedades de la ecografía ginecológica y la resonancia magnética en relación a la predicción de la invasión miometrial profunda del carcinoma endometrial endometrioide G1-2 n=131.

	Ecografía transvaginal		Resonancia magnética	
	Valor (%)	IC 95%	Valor (%)	IC 95%
Prevalencia	34.35	26.28 - 43.15	34.35	26.28 - 43.15
Sensibilidad	68.89	53.35 - 81.83	51.11	35.77 - 66.30
Especificidad	87.21	78.27 - 93.44	90.70	82.49 - 95.90
Tasa de falsos positivos	12.79	6.56 - 21.73	9.30	4.10 - 17.51
Tasa de falsos negativos	31.11	18.17 - 46.65	48.89	33.70 - 64.23
Valor predictivo positivo	73.81	57.96 - 86.14	74.19	55.39 - 88.14
Valor predictivo negativo	84.27	75.02 - 91.12	78.00	68.61 - 85.67
Razón de verosimilitud (+)	5.39	3.24 - 8.94	5.49	2.94 - 10.29
Razón de verosimilitud (-)	0.36	0.26 - 0.49	0.54	0.43 - 0.68
Precisión diagnóstica	80.92	73.13 - 87.25	77.10	68.95 - 83.98
NND	1.78	-	2.39	-
NNM	5.24	-	4.37	-

NND: Número de resultados positivos necesarios para diagnosticar un caso; NNM: número de pacientes que necesitan realizar el test para que uno sea mal diagnosticado. IC: intervalo de confianza.

Se excluyeron del estudio 30 pacientes de los 161 casos de CE G1-G2 (19%): Se contraindicó la cirugía en 11 casos. Se reportaron 6 casos de endometrio no valorable del total de CEE G1-2 y 17 casos sin RM. Los casos con grado histológico discordante entre la biopsia preoperatoria y el estudio histopatológico definitivo no se han excluido del análisis estadístico porque la estudiamos el rendimiento diagnóstico de las pruebas diagnósticas en la muestra basa en la biopsia preoperatoria en los que no es posible identificar estos casos discordantes. Además, pensamos que el número de casos discordantes es bajo y no se observarían cambios estadísticamente significativos en cuanto rendimiento diagnóstico de los test diagnósticos. Finalmente se incluyeron en el análisis estadístico 131 pacientes con resultado de CEE G1-G2 en la biopsia preoperatoria (figura 10).

2.2. PREDICCIÓN DE LA INVASIÓN MIOMETRIAL PROFUNDA.

En la tabla 21 están representadas las propiedades de la ETV y la RM en relación a la predicción de la invasión miometrial profunda en los carcinomas endometrioides G1-G2. Se observa una sensibilidad mayor para la ETV y especificidad menor, en comparación con la RM. La precisión diagnóstica de la ETV es superior en comparación con la RM. No puede suponerse que estas diferencias sean estadísticamente significativas ya que se superponen los intervalos de confianza.

La concordancia entre la ETV y la RM es buena (Kappa= 0.605 [IC 95% 0.437 - 0.772]) y el índice de acuerdo es del 84%. Se observa que las pruebas no coinciden en la clasificación: la ETV clasifica en mayor medida casos como invasión que no detecta la RM ($p= 0.016$) (tabla 22-A). En los casos con verdadera invasión miometrial profunda, la concordancia entre ambas pruebas es moderada (Kappa=0.46 [IC 95% 0.189; 0.735]) y el índice de acuerdo es del 73%. Se observan discrepancias entre las dos pruebas, la ETV clasifica más casos invasivos que la RM ($p= 0.021$) (tabla 22-B). En los casos no invasivos según la anatomía patológica, la concordancia entre las pruebas es moderada (Kappa=0.469 [IC 95% 0.261; 0.677]) y el índice de acuerdo es del 89%. No se encuentran discrepancias en cuanto a la clasificación ($p=0.317$) (tabla 22-C).

Tabla 22 Pruebas de concordancia entre la ETV y la RM en relación a la predicción de la invasión miometrial profunda del carcinoma endometrioide G1-G2. n=131

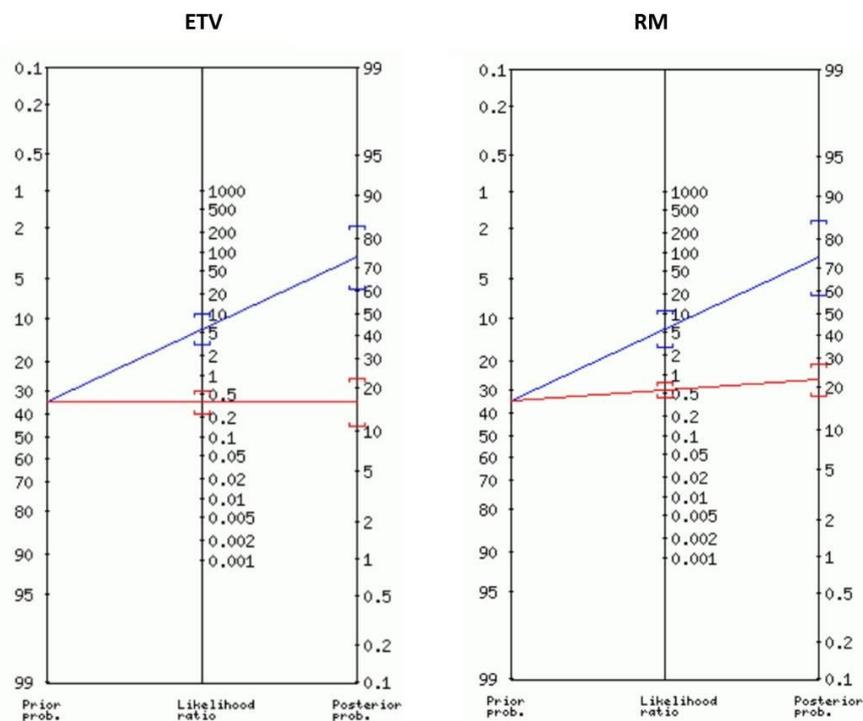
(A) Total de la muestra n=131						
		Resonancia magnética			p	kappa
		< 50%	≥ 50%	total		
Ecografía ginecológica	< 50%	84	5	89 (68%)	0.016	0.605 [IC 95% 0.437 - 0.772]
	≥ 50%	16	26	42 (32%)		
	Total	100 (76%)	31(24%)	131 (100%)		

(B) Histopatología definitiva: invasión miometrial profunda						
		Resonancia magnética			p	kappa
		< 50%	≥ 50%	total		
Ecografía ginecológica	< 50%	12	2	14 (31%)	0.021	0.462 [IC 95% 0.189; 0.735]
	≥ 50%	10	21	31 (69%)		
	total	22 (49%)	23(51%)	45 (100%)		

(C) Histopatología definitiva: no invasión miometrial profunda						
		Resonancia magnética			p	kappa
		< 50%	≥ 50%	total		
Ecografía ginecológica	< 50%	72	3	75 (87%)	0.317	0.469 [IC 95% 0.261; 0.677]
	≥ 50%	6	5	11 (13%)		
	total	78 (91%)	8 (9%)	86 (100%)		

La probabilidad pre-test de invasión miometrial profunda en el carcinoma de endometrio endometrioide G1-2 es del 34%. La razón de verosimilitud positiva es buena tanto para la ETV como para la RM. La probabilidad post-test para el resultado positivo es del 74% para la ETV (IC 95%, 61-83) y del 74% para la RM (IC 95%, 58-85). La razón de verosimilitud negativa es regular para la ETV y mala para la RM. La probabilidad post-test para el resultado negativo del 16% para la ETV (IC95%, 11-23) y del 22% para la RM (IC95%, 17-28) (figura 11).

Figura 11 Nomograma de Fagan para la ecografía vaginal (ETV) y la resonancia magnética (RM) en la predicción de la invasión miometrial profunda en el carcinoma de endometrio endometriode G1-2. Resultado positivo en azul y resultado negativo en rojo. n=131



2.3. PREDICCIÓN DE LA INVASIÓN DEL ESTROMA CERVICAL

En la tabla 23 están representadas las propiedades de los test diagnósticos en relación a la predicción de la invasión del estroma cervical en los carcinomas endometrioides G1-G2. Se observa mejor sensibilidad y precisión diagnóstica de la ETV en comparación con la RM, diferencias no estadísticamente significativas. Las especificidades son iguales.

La concordancia entre la ETV y la RM en la predicción de la invasión cervical del CEE G1-G2 es moderada (Kappa= 0.600 [IC 95% 0.435; 0.766]) y el índice de acuerdo es del 92%, aunque el contraste nos lleva a rechazar la hipótesis de que ambas pruebas clasifican igual ($p= 0.035$) (tabla 24-A). En los casos verdaderos positivos, la concordancia observada es moderada

(Kappa=0.59 [IC 95% 0.299; 0.888]) y el índice de acuerdo es del 81%. El contraste nos lleva a rechazar la hipótesis de que ambas pruebas clasifican igual: la ETV clasifica en mayor medida casos como invasión que no detecta la RM (p=0.008) (tabla 24-B). En los casos sin invasión profunda, la concordancia entre las pruebas diagnóstica es regular (Kappa=0.31 [IC 95% 0.109; 0.514]) y el índice de acuerdo es del 96%. No hay diferencias en cuanto a la clasificación (p= 1) (tabla 24-C).

Tabla 23 Propiedades de los test diagnósticos en relación a la predicción de la invasión del estroma cervical del carcinoma endometrial endometriode G1-G2. N=131

	Ecografía transvaginal		Resonancia magnética	
	Valor (%)	IC 95%	Valor (%)	IC 95%
Prevalencia	28.24	20.73 - 36.77	28.24	20.73 - 36.77
Sensibilidad	43.24	27.10 - 60.51	24.32	11.77 - 41.20
Especificidad	96.81	90.96 - 99.34	96.81	90.96 - 99.34
Tasa de falsos positivos	3.19	0.66 - 9.04	3.19	0.66 - 9.04
Tasa de falsos negativos	56.76	39.49 - 72.90	75.68	58.80 - 88.23
Valor predictivo positivo	84.21	60.42 - 96.62	75.00	42.81 - 94.51
Valor predictivo negativo	81.25	72.78 - 88.00	76.47	67.82 - 83.76
Razón de verosimilitud (+)	13.55	5.65 - 32.50	7.62	2.64 - 21.97
Razón de verosimilitud (-)	0.59	0.49 - 0.70	0.78	0.69 - 0.89
Precisión	81.68	73.98% - 87.89	76.34	68.12% - 83.32
NND	2.50	-	4.73	-
NNM	5.46	-	4.23	-

NND: Número de resultados positivos necesarios para diagnosticar un caso; NNM: número de pacientes que necesitan realizar el test para que uno sea mal diagnosticado. IC: intervalo de confianza.

Tabla 24 Pruebas de concordancia entre la ETV y la RM en relación a la predicción de la invasión del estroma cervical del carcinoma endometrioide G1-G2

(A) Total de la muestra n=131						
		Resonancia magnética			p	kappa
		NO	SI	total		
Ecografía ginecológica	NO	110	2	112 (85.5%)	0.035	0.600 [IC 95% 0.435 - 0.766]
	SI	9	10	19 (14.5%)		
	Total	119 (91%)	12(9%)	131 (100%)		

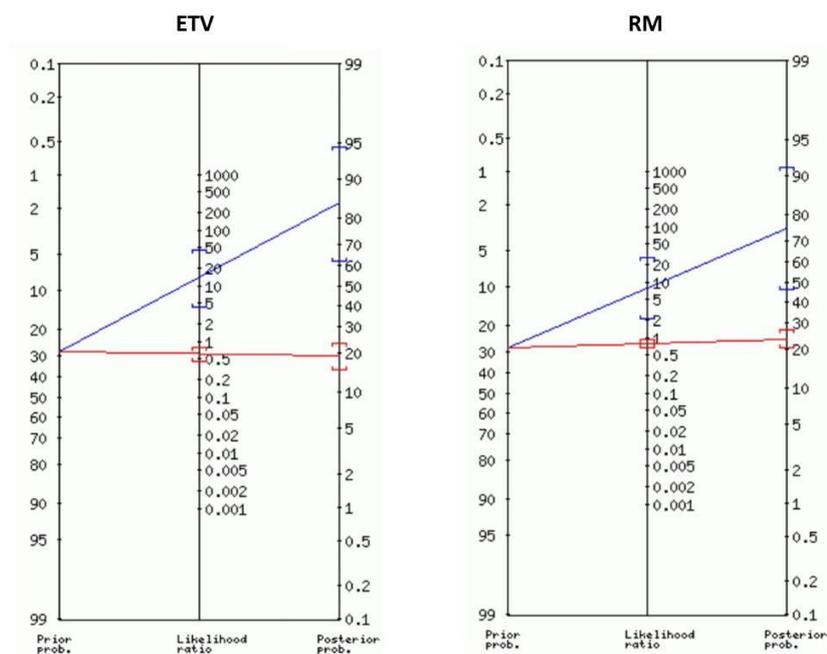
(B) Histopatología definitiva: invasión miometrial profunda						
		Resonancia magnética			p	kappa
		NO	SI	total		
Ecografía ginecológica	NO	21	0	21 (56%)	0.008	0.593 [IC 95% 0.299; 0.888]
	SI	7	9	16 (43%)		
	Total	28 (75%)	9 (25%)	37 (100%)		

(C) Histopatología definitiva: no invasión miometrial profunda						
		Resonancia magnética			p	kappa
		NO	SI	total		
Ecografía ginecológica	NO	89	2	91 (97%)	1.000	0.311 [IC 95% 0.109; 0.514]
	SI	2	1	3 (3%)		
	Total	91 (97%)	3 (3%)	94 (100%)		

La probabilidad pre-test de invasión del estroma cervical en el carcinoma de endometrio endometrioide G1-2 es del 28%. La razón de verosimilitud positiva es excelente para la ETV y buena para la RM. La probabilidad post-test para el resultado positivo es del 85% para la ETV (IC 95%, 62-95) y del 75% para la RM (IC 95%, 46-91). La razón de verosimilitud negativa es mala para ambas pruebas. La probabilidad post-test para el resultado negativo del 19% (IC95%,

15-23) para la ETV y del 23% (IC95%,20-27) para la RM, por lo que una prueba negativa no es clínicamente útil (figura 12).

Figura 12 Nomograma de Fagan para la ecografía vaginal (ETV) y la resonancia magnética (RM) en la predicción de la invasión del estroma cervical en el carcinoma de endometrio endometriode G1-2. Resultado positivo en azul y resultado negativo en rojo. n=131



2.4. PREDICCIÓN DE LA INVASIÓN ANEXIAL

La prevalencia de invasión anexial es baja (5/131 casos). Se observa una sensibilidad mejor para la ETV en comparación con la RM, aunque ambas son bajas y las diferencias no son estadísticamente significativas. Las especificidades son iguales y la precisión diagnóstica es similar para ambas pruebas (tabla 25). La concordancia entre la ETV y la RM en la predicción de la invasión anexial en el carcinoma endometriode G1-G2 es moderada (Kappa= 0.560 [IC 95% 0.391; 0.729]) y el índice de acuerdo es del 98%. No se observan diferencias en la clasificación (p=0.564) (tabla 26-A). En los casos con verdadera invasión, la concordancia entre las pruebas es moderada (Kappa=0.545 [IC 95%; -0.235; 1.326]) y el índice de acuerdo es del 80%. La

ecografía diagnóstica un caso que no diagnostica la RM (tabla 26-B). Para el grupo de pacientes sin invasión anexial según el estudio histológico definitivo, la concordancia entre las pruebas es moderada (Kappa=0.492 [IC 95% 0.317; 0.667]) y el índice de acuerdo es del 98%. Ambas pruebas clasifican igual (tabla 26-C).

Tabla 25 Propiedades de los test diagnósticos en relación a la predicción de la invasión anexial del carcinoma endometrial endometriode G1-G2. N=131

	Ecografía transvaginal		Resonancia magnética	
	Valor (%)	IC 95%	Valor (%)	IC 95%
Prevalencia	3.82	1.25 - 8.68	3.82	1.25 - 8.68
Sensibilidad	40.00	5.27 - 85.34	20.00	0.51 - 71.64
Especificidad	98.41	94.38 - 99.81	98.41	94.38 - 99.81
Tasa de falsos positivos	1.59	0.19 - 5.62	1.59	0.19 - 5.62
Tasa de falsos negativos	60.00	14.66 - 94.73	80.00	28.36 - 99.49
Valor predictivo positivo	50.00	6.76 - 93.24	33.33	0.84 - 90.57
Valor predictivo negativo	97.64	93.25 - 99.51	96.88	92.19 - 99.14
Razón de verosimilitud (+)	25.20	6.89 - 92.16	12.60	1.99 - 79.87
Razón de verosimilitud (-)	0.61	0.50 - 0.74	0.81	0.70 - 0.95
Precisión	96.18	91.32 - 98.75	95.42	90.30 - 98.30
NND	2.60	-	5.43	-
NNM	26.20	-	21.83	-

NND: Número de resultados positivos necesarios para diagnosticar un caso; NNM: número de pacientes que necesitan realizar el test para que uno sea mal diagnosticado. IC: intervalo de confianza.

Tabla 26 Pruebas de concordancia entre la ETV y la RM en relación a la predicción de la invasión anexial del carcinoma endometrioide G1-G2

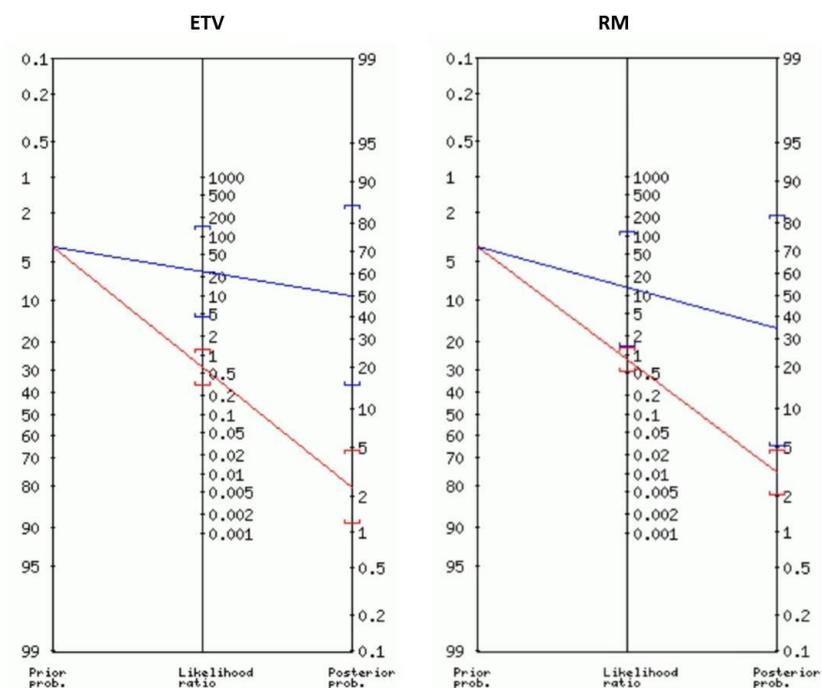
(A) Total de la muestra n=131						
		Resonancia magnética			p	kappa
		NO	SI	total		
Ecografía ginecológica	NO	126	1	127 (97%)	0.564	0.560 [IC 95% 0.391- 0.729]
	SI	2	2	4 (3%)		
	total	128 (98%)	3 (2%)	131 (100%)		

(B) Histopatología definitiva: invasión miometrial profunda						
		Resonancia magnética			p	kappa
		NO	SI	total		
Ecografía ginecológica	NO	3	0	3 (60%)	0.317	0.545 [IC 95%; -0.235; 1.326]
	SI	1	1	2 (40%)		
	total	4 (80%)	1 (20%)	5 (100%)		

(C) Histopatología definitiva: no invasión miometrial profunda						
		Resonancia magnética			p	kappa
		NO	SI	total		
Ecografía ginecológica	NO	123	1	124 (98%)	1.000	0.492 [IC 95% 0.317; 0.667]
	SI	1	1	2 (2%)		
	total	124 (98%)	2 (2%)	126 (100%)		

La probabilidad pre-test de invasión anexial en el carcinoma de endometrio endometrioide G1-2 es del 3%. La razón de verosimilitud positiva es excelente tanto para la ETV como para la RM, aunque en realidad, la probabilidad post-test para el resultado positivo es del 50% (IC 95%, 15-85) para la ETV y del 34% (IC 95%,5-82) para la RM. La razón de verosimilitud negativa es mala para ambas pruebas. La probabilidad post-test para el resultado negativo es del 2% (IC95%, 1-5) para la ETV y del 3% (IC95%,2-5) para la RM (figura 13).

Figura 13 Nomograma de Fagan para la ecografía vaginal (ETV) y la resonancia magnética (RM) en la predicción de la invasión aneal en el carcinoma de endometrio endometriode G1-2. Resultado positivo en azul y resultado negativo en rojo. n=131



3. ESTADIFICACIÓN PREQUIRÚRGICA DEL CARCINOMA DE ENDOMETRIO ENDOMETRIOIDE G3.

Se objetivaron 20 casos con carcinoma endometriode G3 en la biopsia endometrial prequirúrgica. No se contraindicó la cirugía de estadificación en ningún caso. Se realizó ecografía ginecológica en todos los casos. No se realizó RM en dos casos por claustrofobia. Por lo tanto, se incluyeron 18 pacientes en el análisis estadístico.

3.1. PREDICCIÓN DE LA INVASIÓN MIOMETRIAL PROFUNDA.

En la tabla 27 están representadas las propiedades de los test diagnósticos en relación a la predicción de la invasión miometrial profunda en los carcinomas endometrioides G3. La sensibilidad y la especificidad de la ETV son inferiores a la RM en la predicción de la invasión miometrial profunda, aunque no son diferencias estadísticamente significativas. La precisión diagnóstica también es mejor para la RM.

Tabla 27 Propiedades de los test diagnósticos en relación a la predicción de la invasión miometrial profunda del carcinoma endometrial endometriode G3. n=18

	Ecografía transvaginal		Resonancia magnética	
	Valor (%)	IC 95%	Valor (%)	IC 95%
Prevalencia	50.00	26.02 - 73.98	50.00	26.02 - 73.98
Sensibilidad	55.56	21.20 - 86.30	100.00	66.37 - 100.00
Especificidad	66.67	29.93 - 92.51	88.89	51.75 - 99.72
Tasa de falsos positivos	33.33	7.49 - 70.07	11.11	0.28 - 48.25
Tasa de falsos negativos	44.44	13.70 - 78.80	0.00	0.00 - 33.63
Valor predictivo positivo	62.50	24.49 - 91.48	90.00	55.50 - 99.75
Valor predictivo negativo	60.00	26.24 - 87.84	100.00	63.06 - 100.00
Razón de verosimilitud (+)	1.67	0.56 - 4.94	9.00	2.80 - 28.93
Razón de verosimilitud (-)	0.67	0.28 - 1.58	0.00	-
Precisión	61.11	35.75 - 82.70	94.44	72.71 - 99.86
NND	4.50	-	1.13	-
NNM	2.57	-	18.00	-

NND: Número de resultados positivos necesarios para diagnosticar un caso; NNM: número de pacientes que necesitan realizar el test para que uno sea mal diagnosticado. IC: intervalo de confianza.

Tabla 28 Pruebas de concordancia entre la ETV y la RM en relación a la predicción de la invasión miometrial profunda del carcinoma endometrioide G3. N=18

(A) Total de la muestra n=18						
		Resonancia magnética			p	Kappa
		< 50%	≥ 50%	total		
Ecografía ginecológica	< 50%	6	4	10 (56%)	0.414	[IC 95% -0.109; 0.792]
	≥ 50%	2	6	8 (44%)		
	Total	8 (44%)	10(56%)	18 (100%)		

(B) Histopatología definitiva: invasión miometrial profunda						
		Resonancia magnética			p	Kappa
		< 50%	≥ 50%	total		
Ecografía ginecológica	< 50%	-	4	4 (44%)	0.046	[IC 95% 0.00; 0.000]
	≥ 50%	-	5	5 (56%)		
	Total	-	9(100%)	9 (100%)		

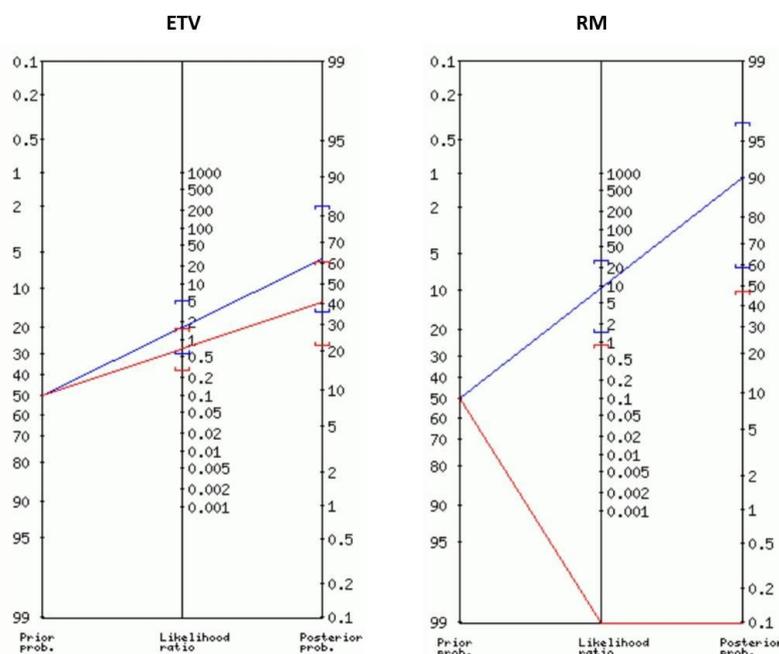
(C) Histopatología definitiva: no invasión miometrial profunda						
		Resonancia magnética			p	Kappa
		< 50%	≥ 50%	total		
Ecografía ginecológica	< 50%	6	0	6 (67%)	0.157	[IC 95% -0.123; 0.923]
	≥ 50%	2	1	3 (33%)		
	Total	8 (89%)	1 (11%)	9 (100%)		

La concordancia entre la ETV y la RM en la clasificación de la invasión miometrial profunda de los carcinomas endometrioides G3 es débil (Kappa= 0.341 [IC 95% -0.109; 0.792]) (tabla 28). Se observa que ambas pruebas no coinciden en la clasificación, aunque el valor 'p' no es significativo. En este caso es la RM la que clasifica más casos invasivos que la ETV (tabla 28-A). Si se compara la clasificación de las pruebas diagnósticas en los casos verdaderos invasivos

según el resultado de anatomía patológica, la RM los clasifica a todos bien, pero la ETV clasifica mal el 56% de los casos (falsos negativos) (tabla 28-B). No se encuentran diferencias de clasificación estadísticamente significativas en los casos verdaderos no invasivos.

La probabilidad pre-test de invasión miometrial profunda en el carcinoma de endometrio endometriode G3 es del 50%. La razón de verosimilitud positiva es mala para la ETV y buena para la RM. La probabilidad post-test para el resultado positivo es del 63% para la ETV (IC 95%, 36-83) y del 90% para la RM (IC 95%, 59-97). La razón de verosimilitud negativa es mala para la ETV y excelente para la RM. La probabilidad post-test para el resultado negativo es del 40% para la ETV (IC95%, 22-61) y del 0% para la RM (IC95%, 0-47) (tabla 27 y figura 14).

Figura 14 Nomograma de Fagan para la ecografía vaginal (ETV) y la resonancia magnética (RM) en la predicción de la invasión miometrial profunda del carcinoma de endometrio endometriode G3. Resultado positivo en azul y resultado negativo en rojo. n=18



3.2. PREDICCIÓN DE LA INVASIÓN DEL ESTROMA CERVICAL

En la tabla 29 están representadas las propiedades de los test diagnósticos en relación a la predicción de la invasión del estroma cervical en los carcinomas endometrioides G3. Se observa una sensibilidad superior de la ETV en comparación con la RM y especificidades iguales para ambas pruebas. La precisión diagnóstica es mejor para la ETV. Las diferencias observadas no son estadísticamente significativas.

Tabla 29 Propiedades de los test diagnósticos en relación a la predicción de la invasión del estroma cervical del carcinoma endometrial endometrioide G3. n=18

	Ecografía transvaginal		Resonancia magnética	
	Valor (%)	IC 95%	Valor (%)	IC 95%
Prevalencia	38.89	17.30 - 64.25	38.89	17.30 - 64.25
Sensibilidad	42.86	9.90 - 81.59	28.57	3.67 - 70.96
Especificidad	90.91	58.72 - 99.77	90.91	58.72 - 99.77
Tasa de falsos positivos	9.09	0.23 - 41.28	9.09	0.23 - 41.28
Tasa de falsos negativos	57.14	18.41 - 90.10	71.43	29.04 - 96.33
Valor predictivo positivo	75.00	19.41 - 99.37	66.67	9.43 - 99.16
Valor predictivo negativo	71.43	41.90 - 91.61	66.67	38.38 - 88.18
Razón de verosimilitud (+)	4.71	0.73 - 30.33	3.14	0.37 - 26.61
Razón de verosimilitud (-)	0.63	0.36 - 1.10	0.79	0.50 - 1.23
Precisión	72.22	46.52 - 90.31	66.67	40.99 - 86.66
NND	2.96	-	5.13	-
NNM	3.60	-	3.00	-

NND: Número de resultados positivos necesarios para diagnosticar un caso; NNM: número de pacientes que necesitan realizar el test para que uno sea mal diagnosticado. IC: intervalo de confianza.

Tabla 30 Pruebas de concordancia entre la ETV y la RM en relación a la predicción de la invasión del estroma cervical del carcinoma endometrioide G3

(A) Total de la muestra n=18						
		Resonancia magnética			P	kappa
		NO	SI	total		
Ecografía ginecológica	NO	13	1	14 (78%)	0.564	0.471 [IC 95% 0.016; 0.925]
	SI	2	2	4 (22%)		
	Total	15 (83%)	3 (17%)	18 (100%)		

(B) Histopatología definitiva: invasión miometrial profunda						
		Resonancia magnética			P	kappa
		NO	SI	total		
Ecografía ginecológica	NO	3	1	4(57%)	0.564	0.087 [IC 95% -0.619; 0.793]
	SI	2	1	3 (43%)		
	Total	5 (71%)	2 (29%)	7 (100%)		

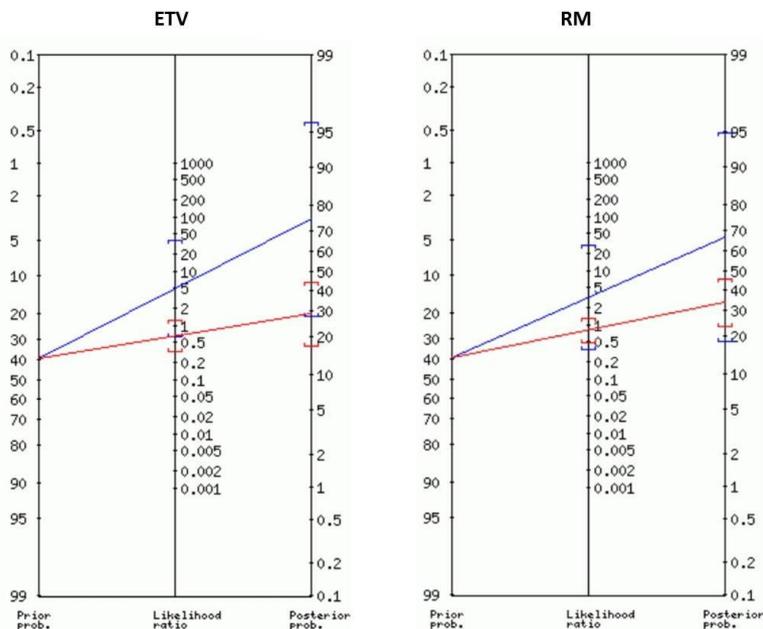
(C) Histopatología definitiva: no invasión miometrial profunda						
		Resonancia magnética			P	kappa
		NO	SI	total		
Ecografía ginecológica	NO	10	0	10 (91%)	-	1.000 [IC 95% 0.409; 1.591]
	SI	0	1	1 (9%)		
	Total	10 (91%)	1 (9%)	11 (100%)		

La concordancia entre la ETV y la RM en la clasificación de la invasión cervical de los carcinomas endometrioides G3 es moderada (Kappa= 0.471 [IC 95%; 0.016- 0.925]) y el índice de acuerdo es del 86%. Se observa que ambas pruebas no coinciden en la clasificación, aunque el valor 'p' no es significativo (tabla 30-A). Si comparamos la clasificación en los casos verdaderos invasivos según la AP, no encontramos diferencias seguramente por el bajo número de casos. Ambas pruebas diagnostican mal los casos con invasión del estroma cervical,

aunque parece que la ETV se equivoca menos, las diferencias no son estadísticamente significativas. (tabla 30-B). No se han observado diferencias en la clasificación de los casos verdaderos negativos (tabla 30-C).

La razón de verosimilitud positiva es regular para ambas pruebas. La probabilidad pretest de invasión del estroma cervical en el carcinoma de endometrio endometriode G3 es del 38%. La probabilidad post-test para el resultado positivo es del 75% para la ETV (IC 95%, 28-96) y del 67% para la RM (IC 95%, 18-95). La razón de verosimilitud negativa es mala para ambas pruebas. La probabilidad post-test para el resultado negativo es del 29% para la ETV (IC95%, 17-44) y del 33% para la RM (IC95%, 23-45) (tabla 29 y figura 15).

Figura 15 Nomograma de Fagan para la ecografía vaginal (ETV) y la resonancia magnética (RM) en la predicción de la invasión del estroma cervical en el carcinoma de endometrio endometriode G3. Resultado positivo en azul y resultado negativo en rojo. n=18



3.3. PREDICCIÓN DE LA INVASIÓN ANEXIAL DEL CEE G3.

No se pueden estudiar las propiedades de las pruebas diagnósticas en la predicción de la invasión anexial del carcinoma endometriode G3 ya que solamente se ha descrito un caso y este no ha sido detectado por ETV ni por RM.

4. ESTADIFICACIÓN PREQUIRÚRGICA DEL CARCINOMA DE ENDOMETRIO NO ENDOMETRIOIDE.

Se reclutaron 47 casos con biopsia preoperatoria congruente con carcinoma de endometrio no endometriode. Se contraindicó la cirugía de estadificación en 3 casos. Se perdieron 4 casos por inadecuada estadificación ecográfica y 15 casos con inadecuada estadificación mediante RM. Solamente se observó un caso con claustrofobia, en el resto de casos se indicó ETV y TC por sospecha de enfermedad avanzada, en lugar de RM. Por lo tanto, solamente se han incluido en el análisis estadístico 28 casos.

4.1 PREDICCIÓN DE LA INVASIÓN MIOMETRIAL PROFUNDA

En la tabla 31 están representadas las propiedades de los test diagnósticos en relación a la predicción de la invasión miometrial profunda en los carcinomas de endometrio no endometrioides. Se ha observado una mayor sensibilidad y menos especificidad de la ETV en comparación con la RM en la predicción de la invasión miometrial profunda. La precisión diagnóstica de la RM es superior a la ETV, sin alcanzar la significación estadística.

La concordancia entre la ETV y al RM es buena ($Kappa = 0.654$ [IC 95% 0.300; 1.008]) y el índice de acuerdo es del 86% (tabla 32-A). Al comparar la clasificación en los casos verdaderos invasivos según la anatomía patológica, no parecen haber discrepancias entre las dos pruebas

(tabla 32-B). En los casos no invasivos según la anatomía patológica, la RM no comete ningún error de clasificación (ningún falso positivo) (tabla 32-C).

Tabla 31 Propiedades de los test diagnósticos en relación a la predicción de la invasión miometrial profunda del carcinoma endometrial no endometriode. n=28

	Ecografía transvaginal		Resonancia magnética	
	Valor (%)	IC 95%	Valor (%)	IC 95%
Prevalencia	33.33	16.52 - 53.96	33.33	16.52 - 53.96
Sensibilidad	77.78	39.99 - 97.19	66.67	29.93 - 92.51
Especificidad	83.33	58.58 - 96.42	100.00	81.47 - 100.00
Tasa de falsos positivos	16.67	3.58 - 41.42	0.00	0.00 - 18.53
Tasa de falsos negativos	22.22	2.81 - 60.01	33.33	7.49 - 70.07
Valor predictivo positivo	70.00	34.75 - 93.33	100.00	54.07 - 100.00
Valor predictivo negativo	88.24	63.56% - 98.54	85.71	63.66 - 96.95
Razón de verosimilitud (+)	4.67	1.73 - 12.59	∞	-
Razón de verosimilitud (-)	0.27	0.11 - 0.62	0.33	0.19 - 0.58
Precisión	81.48	61.92 - 93.70	88.89	70.84 - 97.65
NND	1.64	-	1.50	-
NNM	5.40	-	9.00	-

NND: Número de resultados positivos necesarios para diagnosticar un caso; NNM: número de pacientes que necesitan realizar el test para que uno sea mal diagnosticado. IC: intervalo de confianza.

La probabilidad pre-test de invasión miometrial profunda en el carcinoma de endometrio no endometriode es del 33%. La razón de verosimilitud positiva es regular para la ETV y no es calculable para RM ya que no tiene casos falsos positivos. La probabilidad post-test para el resultado positivo es del 70% para la ETV (IC 95%, 44-88) y del 100% para la RM (IC 95%, 43-100). La razón de verosimilitud negativa es regular tanto para la ETV como para la RM. La probabilidad post-test para el resultado negativo es del 11% para la ETV (IC95%, 4-30) y del

14% para la RM (IC95%, 7-28) (tabla 31 y figura 16). Un resultado positivo de las pruebas diagnósticas es clínicamente útil, sobre todo de la RM, no así un resultado negativo.

Tabla 32 Pruebas de concordancia entre la ETV y la RM en relación a la predicción de la invasión miometrial profunda del carcinoma no endometrioide. n=28

(A) Total de la muestra n=18

		Resonancia magnética		Total	p	kappa
		< 50%	≥ 50%			
Ecografía ginecológica	< 50%	18	0	18 (64%)	0.046	0.654 [IC 95% 0.300; 1.008]
	≥ 50%	4	6	10 (36%)		
	Total	22 (79%)	6 (21%)	28 (100%)		

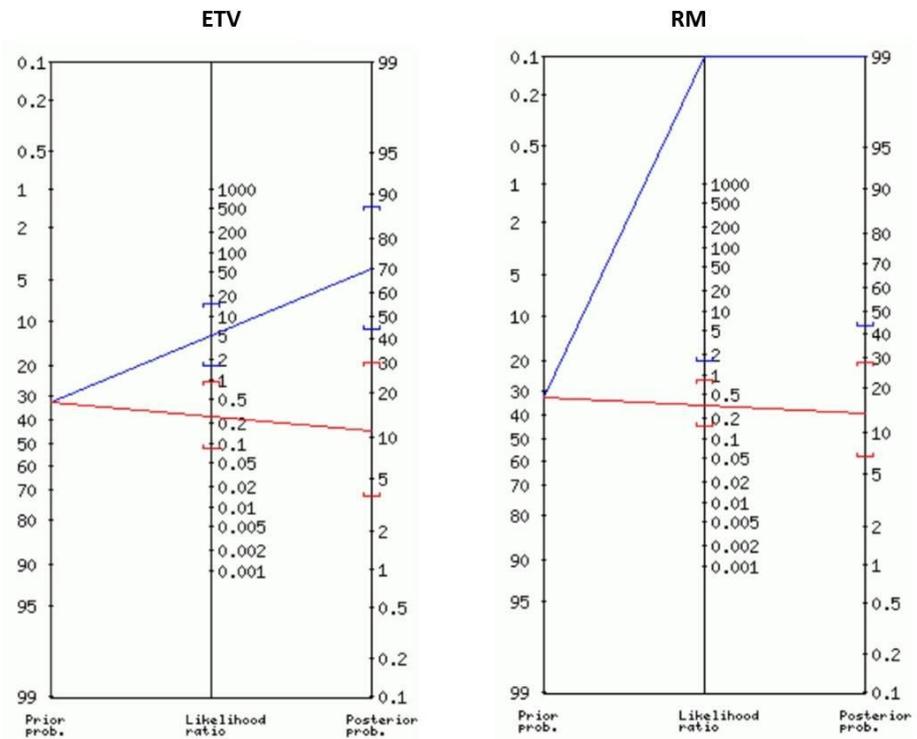
(B) Histopatología definitiva: invasión miometrial profunda

		Resonancia magnética		total	p	Kappa
		< 50%	≥ 50%			
Ecografía ginecológica	< 50%	2	0	2(22.22%)	0.317	0.727 [IC 95% 0.099; 1.356]
	≥ 50%	1	6	7(77.78%)		
	Total	3(33.33%)	6(66.67%)	9 (100%)		

(C) Histopatología definitiva: no invasión miometrial profunda

		Resonancia magnética		total	p	kappa
		< 50%	≥ 50%			
Ecografía ginecológica	< 50%	16	-	16 (84%)	0.083	0.000 [IC 95% -0.000; 0.000]
	≥ 50%	3	-	3 (16%)		
	Total	19 (100%)	-	19 (100%)		

Figura 16 Nomograma de Fagan para la ecografía vaginal (ETV) y la resonancia magnética (RM) en la predicción de la invasión miometrial profunda en el carcinoma de endometrio no endometriode. Resultado positivo en azul y resultado negativo en rojo. n=28



4.2 PREDICCIÓN DE LA INVASIÓN DEL ESTROMA CERVICAL.

En la tabla 33 están representadas las propiedades de los test diagnósticos en relación a la predicción de la invasión cervical en los carcinomas endometriales no endometrioides. Se observa mejor sensibilidad e igual especificidad de la ETV en comparación con la RM. La precisión diagnóstica es superior para la ETV. Las diferencias no son estadísticamente significativas.

La concordancia entre la ETV y la RM en la predicción de la invasión cervical del carcinoma no endometriode es buena (Kappa= 0.647 [IC 95% 0.276; 1.018]) y el índice de acuerdo es del 86%. En cuanto a la clasificación de las pruebas diagnósticas, no se encuentran diferencias

entre ambas (tabla 34-A). En los casos verdaderos positivos según el resultado histológico, la ETV clasifica casos que no clasifica la RM, aunque el valor 'p' no sea significativo (tabla 34-B). En los casos verdaderos negativos según la anatomía patológica, no se han observado diferencias en la clasificación de la ETV en comparación con la RM (tabla 34-C).

Tabla 33 Propiedades de los test diagnósticos en relación a la predicción de la invasión del estroma cervical del carcinoma endometrial no endometrioide. n=28

	Ecografía transvaginal		Resonancia magnética	
	Valor (%)	IC 95%	Valor (%)	IC 95%
Prevalencia	44.44	25.48 - 64.67	44.44	25.48 - 64.67
Sensibilidad	66.67	34.89 - 90.08	50.00	21.09 - 78.91
Especificidad	93.33	68.05 - 99.83	93.33	68.05 - 99.83
Tasa de falsos positivos	6.67	0.17 - 31.95	6.67	0.17 - 31.95
Tasa de falsos negativos	33.33	9.92 - 65.11	50.00	21.09 - 78.91
Valor predictivo positivo	88.89	51.75 - 99.72	85.71	42.13 - 99.64
Valor predictivo negativo	77.78	52.36 - 93.59	70.00	45.72 - 88.11
Razón de verosimilitud (+)	10.00	2.47 - 40.53	7.50	1.55 - 6.28
Razón de verosimilitud (-)	0.36	0.19 - 0.67	0.54	0.33 - 0.87
Precisión	81.48	61.92 - 93.70	74.07	53.72 - 88.89
NND	1.67	-	2.31	-
NNM	5.40	-	3.86	-

NND: Número de resultados positivos necesarios para diagnosticar un caso; NNM: número de pacientes que necesitan realizar el test para que uno sea mal diagnosticado. IC: intervalo de confianza.

La probabilidad pre-test de invasión del estroma cervical en el carcinoma de endometrio no endometrioide es del 44%. La razón de verosimilitud positiva es excelente para la ETV y buena para la RM. La probabilidad post-test para el resultado positivo es del 89% para la ETV (IC 95%, 53-98) y del 86% para la RM (IC 95%, 45-98). La razón de verosimilitud negativa es regular para la ETV y mala para la RM. La probabilidad post-test para el resultado negativo es del 21% para

la ETV (IC95%, 11-37) y del 28% para la RM (IC95%, 18-42) (tabla 33 y figura 17). Un resultado positivo es clínicamente útil, no así un resultado negativo.

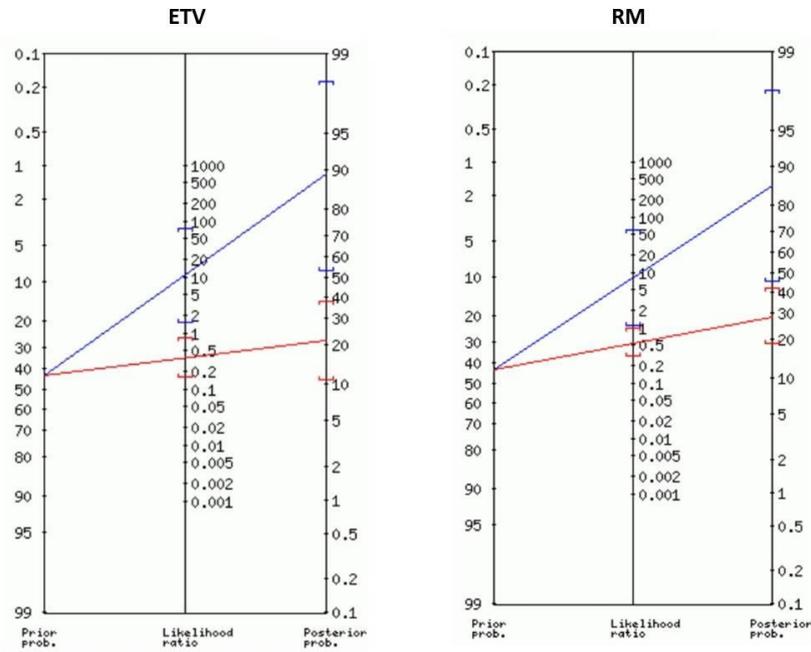
Tabla 34 Pruebas de concordancia entre la ETV y la RM en relación a la predicción de la invasión del estroma cervical del carcinoma no endometriode.

(A) Total de la muestra n=18						
		Resonancia magnética			P	Kappa
		NO	SI	total		
Ecografía ginecológica	NO	18	1	19 (70%)	0.317	0.647 [IC 95% 0.276; 1.018]
	SI	3	6	9 (30%)		
	total	21 (78%)	7(22%)	28 (100%)		

(B) Histopatología definitiva: invasión miometrial profunda						
		Resonancia magnética			P	Kappa
		NO	SI	total		
Ecografía ginecológica	NO	3	1	4(33.33%)	0.317	0.333 [IC 95% -0.200; 0.867]
	SI	3	5	8(66.67%)		
	total	6(50%)	6(50%)	12 (100%)		

(C) Histopatología definitiva: no invasión miometrial profunda						
		Resonancia magnética			P	Kappa
		NO	SI	total		
Ecografía ginecológica	NO	15	0	15(94%)	-	1.000 [IC 95% 0.494; 1.506]
	SI	0	1	1 (6%)		
	total	15 (94%)	1 (6%)	16 (100%)		

Figura 17 18 Nomograma de Fagan para la ecografía vaginal (ETV) y la resonancia magnética (RM) en la predicción de la invasión del estroma cervical en el carcinoma de endometrio no endometriode. Resultado positivo en azul y resultado negativo en rojo. n=28



4.3 PREDICCIÓN DE LA INVASIÓN ANEXIAL DEL CARCINOMA NO ENDOMETRIOIDE.

No se pueden estudiar las propiedades diagnósticas de los test ya que solamente se han descrito dos casos de invasión anexial y estos no han sido detectados por ETV. La RM ha detectado uno de los dos casos.

5. INFLUENCIA DEL PATRÓN DE INVASIÓN MELF EN LA PREDICCIÓN DE LA PROFUNDIDAD DE INVASIÓN MIOMETRIAL DEL CARCINOMA ENDOMETRIOIDE G1-2.

Se han reportado 146 carcinomas endometrioides G1-2 con adecuada estadificación prequirúrgica mediante ETV y adecuada cirugía de estadificación. El 12% (18/146) de ellos presentó patrón de invasión MELF en el estudio histopatológico definitivo. Se ha observado mayor prevalencia de invasión miometrial profunda en el grupo MELF (+) ($p < 0.001$), y mayor prevalencia de invasión del estroma cervical ($p = 0.39$), aunque esta última diferencia no es estadísticamente significativa.

Solamente el 5% de los carcinomas endometrioides G1-G2 con patrón de invasión MELF se presentaron en estadio IA, a diferencia del grupo sin infiltración MELF en el que la mayoría se presentó en dicho estadio (57%) ($p < 0.001$). Se observó una proporción mayor de pacientes en estadio avanzado en el grupo MELF (+) ($p < 0.001$) (Tabla 35).

Se observó que la precisión diagnóstica de la ecografía ginecológica en la predicción de la invasión miometrial profunda mejora al excluir los casos MELF de nuestra, aunque no puede suponerse que esta diferencia sea estadísticamente significativa ya que se superponen los intervalos de confianza (tabla 36).

No se han encontrado diferencias estadísticamente significativas en cuanto a sensibilidad y especificidad de la ETV para la predicción de la invasión miometrial profunda entre el grupo MELF (+) y MELF (-). Se ha observado una menor tasa de falsos negativos y una tasa de falsos positivos superior en el grupo MELF (-) en comparación con el MELF (+), aunque no puede suponerse que este resultado sea estadísticamente significativo. El valor predictivo negativo es significativamente mayor en el grupo MELF (-). No puede calcularse la razón de verosimilitud positiva porque la especificidad es del 100%. El nomograma de Fagan muestra la poca utilidad

clínica de aplicar pruebas diagnósticas de invasión miometrial profunda en el grupo de pacientes MELF (+).

Tabla 35 Características de las pacientes con CEE G1-2 sometidas ecografía y cirugía de estadificación. Resultados en relación al estudio histopatológico definitivo.

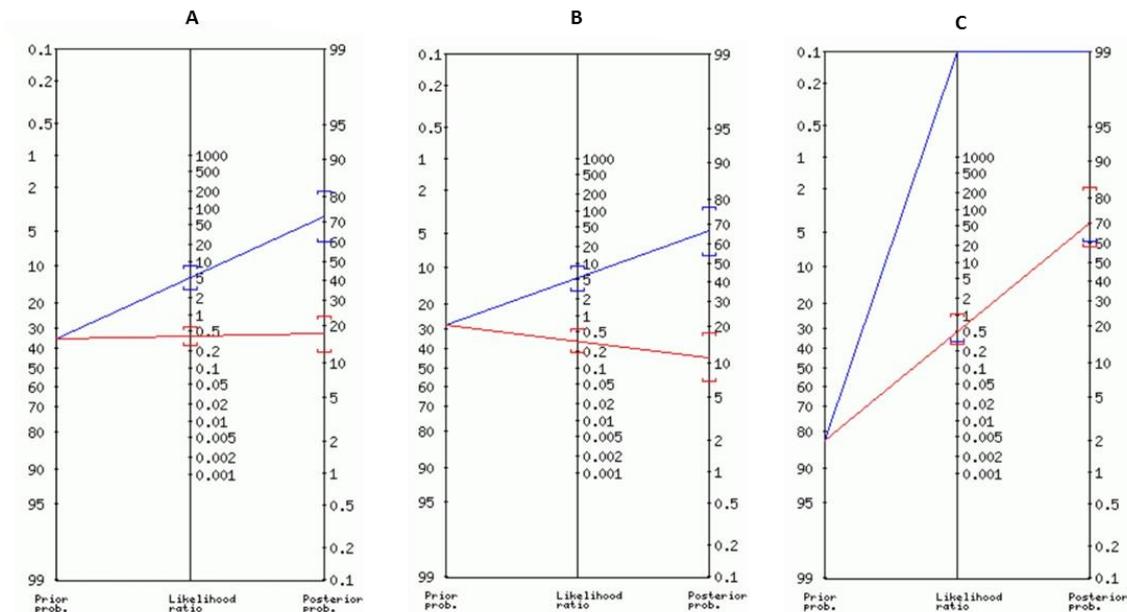
	Total	MELF (-)	MELF(+)	p
N (%)	146 (100)	128 (88)	18 (12)	-
Edad (media y rango)	64 (31-93)	64 (31-89)	63 (52-93)	0.77
Índice de masa corpotal (media y rango)	31 (17-66)	31 (17-66)	32 (24-54)	0.30
Invasión miometrial (n (%))				
<50%	96 (65)	94 (73)	2 (12)	<0.001
≥50%	50 (35)	34 (27)	16 (88)	
Invasión estroma cervical (n (%))				
No	106 (73)	94 (73)	12 (66)	0.39
Sí	40 (27)	34 (27)	6 (33)	
Estadio FIGO (n y %)				
IA	74 (50)	73 (57)	1 (5)	<0.001
IB	26 (18)	16 (13)	10 (55)	
II	33 (23)	29 (22)	4 (22)	
III	12 (8)	9 (7)	3 (18)	
IV	1 (1)	1 (1)	0	

Tabla 36 Propiedades diagnósticas de la ecografía ginecológica en la predicción de la invasión miometrial profunda del CCE G1-2 utilizando el estudio histopatológico definitivo como prueba *Gold standard* n=146

	TOTAL		MELF (-)		MELF (+)	
	%	IC 95%	%	IC 95%	%	IC 95%
Prevalencia	34	27-43	28	20-36	83	58-96
Sensibilidad	66	52-79	72	54-85	53	26-78
Especificidad	86	77-92	85	77-92	100	29-100
Tasa de falsos negativos	33	20-47	27	14-45	46	21-73
Tasa de falsos positivos	13	7-22	14	7-22	0	0-70
Valor predictivo positivo	72	57-84	66	49-80	100	63-100
Valor predictivo negativo	82	73-89	88	80-94	30	6-65
Razón de verosimilitud (+)	4	3-7	5	3-8	∞	-
Razón de verosimilitud (-)	0,39	0,29-0,51	0,32	0,23-0,46	0,47	0,19-1,15
Precisión diagnóstica	79	71-85	82	74-88	61	35-82
NND	1,89		1,72	-	1,88	
NNM	4,87		5,57	-	2,57	

IC: Intervalo de confianza; NND: número de test positivos para diagnosticar un caso; NNM: número de pacientes que se necesitan ser evaluados para que uno pueda ser diagnosticado erróneamente por la prueba.

Figura 19 Nomograma de Fagan para la predicción de la invasión miometrial profunda en el carcinoma endometriode G1-G2 (A), para los casos MELF (-) (B) y para los casos MELF (+) (C). Resultado positivo del test en azul y resultado negativo en rojo. n=146



Prior prob: probabilidad pretest, likelihood ratio: razón de verosimilitud Posterior prob: probabilidad post-test.

6. DESCRIPCIÓN DE UN NUEVO SISTEMA SUBJETIVO DE PREDICCIÓN DE LA INFILTRACIÓN MIOMETRIAL PROFUNDA

En la tabla 45 pueden observarse los carcinomas de endometrio endometrioides G1-G2 distribuidos en función de la certidumbre con que el ecografista predice la profundidad de invasión miometrial, según el sistema de clasificación ECI-RADS (Endometrial Cancer Imaging Reporting And Data System) para informar sobre los hallazgos de la ecografía. Se observa una tendencia a aumentar el porcentaje de aciertos cuanto mayor es el grado de certidumbre del ecografista (ECI-RADS 2 y 5). El porcentaje de aciertos disminuye al disminuir la certidumbre del ecografista (ECI-RADS 3 y 4) (tablas 13 y 37).

Tabla 37 Sistema de predicción subjetivo de la invasión miometrial profunda mediante ecografía ginecológica utilizando como prueba de referencia el resultado histológico definitivo, para los carcinomas endometrioides G1-G2.

ECI-RADS	Invasión miometrial (AP)				Total(n (%))	IC 95%
	<50% (n (%))	IC 95%	≥50% (n (%))	IC 95%		
1	5 (83)	35-99	1 (17)	0,42-64	6 (100)	54-100
2	47 (88)	76-95	6 (12)	4-23	53 (100)	93-100
3	30 (77)	60-88	9 (23)	11-39	39 (100)	90-100
4	10 (31)	16-50	22 (69)	49-83	32 (100)	89-100
5	3 (19)	4-45	13 (81)	54-95	16 (100)	79-100
total	95 (65)	56-72	51 (35)	27-43	146 (100)	97-100

ECI-RADS: Endometrial Cancer Imaging Reporting And Data System (1: endometrio no valorable, 2: claramente IA, 3: probablemente IA, 4: probablemente IB; 5: claramente IB); IC: intervalo de confianza.

DISCUSIÓN

1. ESTADIFICACIÓN PREQUIRÚRGICA DEL CARCINOMA DE ENDOMETRIO

La historia de la estadificación quirúrgica del carcinoma de endometrio tiene su inicio en 1988, cuando la nueva clasificación de la FIGO incorporó al procedimiento quirúrgico la linfadenectomía sistemática hasta vasos renales con fines terapéuticos y pronósticos. Se documentó que la prevalencia de la metástasis ganglionar de los carcinomas endometriales en estadio I era del 18-22%, dependiendo de las series.²⁰ El estudio de los factores pronósticos mostró que no todos los tumores tenían el mismo riesgo de metástasis ganglionar, y que la detección preoperatoria de los casos de bajo riesgo serviría para modificar la cirugía de estadificación, evitando los riesgos intraoperatorios y postoperatorios de la linfadenectomía sistemática hasta vasos renales en estas pacientes.^{13,72} La RM adquirió un papel relevante en el estudio preoperatorio a partir de aquel momento.

Actualmente, no existe ningún método preoperatorio de predicción de factores pronósticos, y en consecuencia de predicción de metástasis ganglionar y recidiva, que tenga una precisión diagnóstica del 100%. La predicción de factores pronósticos mediante técnicas de imagen está ligada a un error diagnóstico de alrededor del 20%.^{25,136} Por otro lado, algunos factores pronósticos no se pueden detectar antes del estudio definitivo de la pieza de histerectomía, como por ejemplo, la invasión linfovascular (ILV). Minimizar la tasa de falsos negativos de la estadificación prequirúrgica es relevante para optimizar la estrategia terapéutica de estas pacientes y evitar segundas cirugías de estadificación. Actualmente, disponemos de factores pronósticos moleculares basados en el TCGA sobre la biopsia endometrial preoperatoria con el fin de predecir grupos de riesgo que, conjuntamente con las pruebas de imagen, pretenden mejorar la precisión diagnóstica global. La implementación reciente de las técnicas de detección selectiva del ganglio linfático centinela, se utilizan cada vez más para evitar una estadificación quirúrgica extensa sin comprometer el tratamiento y disminuir la tasa de infratratamientos de los casos de alto riesgo mal catalogados.¹³

La evaluación previa al tratamiento de mujeres con cáncer de endometrio utilizando métodos modernos de imagen es el método más común de estadificación prequirúrgica, sin embargo, hay poco consenso hasta la fecha sobre cuál es la prueba de imagen óptima, y es variable entre centros. Según las Sociedades Europeas de Ginecología Oncológica, Oncología Médica y Radioterápica (ESGO / ESMO / ESTRO), las Oncoguías de la SEGO y la NCCN, el examen preoperatorio del carcinoma de endometrio debe incluir examen pélvico, ecografía transvaginal o transrectal y evaluación histológica de una biopsia endometrial, para la predicción preoperatoria del tamaño tumoral, la profundidad de invasión miometrial y la invasión del estroma cervical, y diferenciar a las mujeres que necesitan una cirugía de estadificación completa con linfadenectomía pélvica y paraaórtica de las que no lo necesitan.^{14,98-100} También pueden utilizarse otras pruebas de imagen como RM y la TC o mediante el examen intraoperatorio de la pieza de histerectomía.^{98,101-103,150,159,160} La ETV, en comparación con la RM, es más fácil de manejar, tiene mejor accesibilidad, menor coste y mayor rapidez en la realización de la prueba. Todas estas características, unidas a la mejoría de la resolución de imagen en los últimos años, convierten a la ETV en una excelente prueba de detección de la profundidad de la invasión del miometrio.^{14,140,141} Para ser precisa, la ETV requiere de experiencia adicional y habilidad en el rendimiento e interpretación del examen por parte del ecografista: es un test explorador dependiente.^{14,140} Además, se ha probado que la ETV tiene una alta sensibilidad para la detección de patología endometrial y tiene una exactitud alta de predicción de la profundidad de invasión miometrial en el carcinoma de endometrio.^{116-119,161} La RM es una prueba complementaria de elevado coste y está limitada en pacientes con claustrofobia. En nuestra serie, el 8% (18/228) de las pacientes no pudieron someterse a estadificación mediante RM por este motivo.

La ecografía y la resonancia magnética son útiles para evaluar el alcance de la enfermedad a nivel local, mientras que la TC y la PET-TC son más adecuadas para predecir la existencia de adenopatías metastásicas o metástasis a distancia en pacientes de alto riesgo. Una clara ventaja de utilizar la tomografía computarizada es la capacidad para examinar la pelvis en toda su extensión, la cavidad abdominal y el tórax para la estadificación del tumor localmente y a distancia.⁹⁸ La resonancia magnética potenciada por difusión también se ha utilizado para

detectar pequeños depósitos metastásicos en los ganglios linfáticos y el epiplón. La afectación extrauterina de los tejidos blandos se puede detectar mediante ultrasonido, TC, RM y PET.¹⁶²

Las pruebas de imagen también se utilizan para planificar el tratamiento adyuvante y la detección de la enfermedad residual postoperatoria en pacientes de alto riesgo, monitorización y detección de recurrencias, y en la vigilancia posterior al tratamiento de pacientes asintomáticos con alto riesgo de recidiva.¹⁶³ En los casos de estirpe histológica serosa o de células claras en los que, además de una prueba de estadificación local, estaría indicado realizar un TC para el estudio de extensión ganglionar y visceral de la enfermedad, por lo que podría combinarse la ETV y la TC/PET en lugar de RM y TC/PET, para abaratar los costes, ya que la tomografía computarizada está ampliamente disponible y es menos costosa que la resonancia magnética.⁹⁸ Sería necesario un estudio de costes para comprobar esta hipótesis.

Según la declaración de consenso ESGO / ESMO / ESTRO, la evaluación de la extensión de neoplasias endometriales y la identificación de casos de alto riesgo mediante ecografía debe ser realizada por expertos en ultrasonido, ya que los estudios de reproducibilidad han demostrado que la precisión es mejor en manos expertas que en manos no expertas y que se correlaciona con el número de casos evaluados anualmente por el examinador.^{14,132,135} Es probable que el rendimiento diagnóstico sea peor en centros de bajo volumen con examinadores inexpertos que utilizan sistemas de ultrasonido de rango medio, debido a una menor calidad de imagen y menor experiencia en la interpretación de las imágenes.¹³² Green et al realizaron un estudio de reproducibilidad con el objetivo de estimar la concordancia entre la ecografía transvaginal bidimensional y la imagen tridimensional en el diagnóstico de la invasión miometrial profunda y del estroma cervical del cáncer de endometrio utilizando videos y capturas volumétricas en tres dimensiones de 58 pacientes. Compararon los dos métodos con respecto a la confiabilidad y la precisión diagnóstica entre 15 evaluadores expertos, y concluyeron que la evaluación de las capturas volumétricas en 3 dimensiones tiene una confiabilidad menor y una precisión menor que la evaluación de videoclips de la ETV en dos dimensiones.¹³² Dado que la precisión se correlacionó con el número de casos evaluados

anualmente por cada ecografista, los autores recomendaron centralizar estos exámenes en centros de gran volumen.¹³² Una de las fortalezas de este trabajo de tesis es que las ecografías de estadificación se han llevado a cabo por la doctoranda, con capacitación concedida por la SEGO para la ecografía ginecológica (ANEXO II) y con 10 años de experiencia en ecografía de la patología ginecológica de alta complejidad, en una unidad donde se realizan 6000 ecografías ginecológicas anuales y con un volumen de alrededor de 50 casos de carcinoma endometrial cada año. En todos los casos se empleó la ecografía en dos dimensiones a tiempo real, y se reservó la ecografía en tres dimensiones para la estimación de la invasión miometrial en tumores originados en la pared miometrial lateral y la ecografía abdominal para los úteros de gran tamaño o para el estudio de extensión.¹⁰⁸

La estimación de la invasión miometrial mediante ecografía ginecológica está documentada en la literatura desde antes del año 1988 y se ha llevado a cabo mediante abordaje abdominal o mediante abordaje transvaginal. La vía de abordaje abdominal tiene una deficiente resolución y es de poca utilidad en la estadificación local del tumor.⁹⁸ Se ha utilizado la valoración subjetiva del examinador como método de predicción de la invasión miometrial y cervical en la mayoría de estudios, con un alto rendimiento diagnóstico, documentándose una precisión de alrededor del 80%.^{104,134,140-142,164-167} Se pretendía mejorar la estadificación prequirúrgica del ecografista no experto con la innovación de diferentes métodos objetivos de medición de la invasión miometrial profunda.^{134,140-142} La precisión diagnóstica publicada por estos métodos objetivos en los artículos originales fueron del 76% para el método de Gordon et al,¹⁴⁰ 87% para el método de Karlsson et al,¹⁴¹ 72% para el método de Alcázar et al,¹³⁴ y 81% para el método de Obata et al.¹⁴² Otros métodos objetivos de predicción de la invasión miometrial profunda han sido el espesor endometrial con un *cut-off* en 28mm, la mínima distancia desde el frente tumoral hasta la serosa con un *cut-off* de 7-9mm dependiendo de las series, la ratio mínima distancia libre de tumor/ diámetro anteroposterior uterino con un *cut-off* de 0,14, ratio volumen tumoral/volumen uterino en ETV-3D con un *cut-off* de 0,19 o el volumen tumoral con *cut.off* de 9,9cc.^{137,138} Ninguno de estos métodos objetivos publicados ha demostrado superar la precisión diagnóstica de la valoración subjetiva realizada por el ecografista experto, documentándose la valoración subjetiva del examinador experto como

una técnica igual o mejor que las medidas objetivas en la predicción de la invasión miometrial profunda.¹³⁶⁻¹³⁸

En nuestro estudio hemos presentamos un método de predicción de invasión miometrial que, a diferencia a otros métodos, no incluye el tamaño del tumor, sino que se centra en el miometrio sano y tiene en cuenta tanto de la pared miometrial no invadida como el espesor del miometrio libre de tumor de la pared miometrial invadida por el tumor (mínima distancia desde el tumor a la serosa).^{140,141} En las medidas de Gordon y Karlsson, cabe destacar que existe una sobreestimación de la profundidad de invasión miometrial debido a que incluye el tumor en su recorrido a través del miometrio e incluye la porción exofítica de los patrones de crecimiento intrauterinos (como en los carcinosarcomas, por ejemplo) o en aquellos casos en los que el tumor convive con una gran cantidad de sangre coagulada o secreciones intrauterinas.^{104,140} Nuestra medición consiste en determinar la mínima distancia hasta la serosa (a) y su relación con el espesor original del miometrio de la paciente (b). Podría considerarse una modificación del método de Gordon et al.¹⁴⁰ Para estimar el espesor original del miometrio de la paciente, se utilizó el miometrio sano cercano al origen del tumor o el espesor del miometrio de la pared homóloga contralateral, en función del tamaño tumoral y la superficie de extensión sobre miometrio. Se estimó el porcentaje de invasión del miometrio a partir de la relación entre 'a' y 'b' (entre 0 y 100%) y después se clasificó el resultado en <50% o ≥50% para compararlo con el resultado histopatológico definitivo. Se reservó la ecografía en tres dimensiones para la exploración de la profundidad de la invasión miometrial en las paredes uterinas laterales a partir de la reconstrucción del plano coronal. Un estudio multicéntrico de reproducibilidad de 15 examinadores expertos en el que comparaban la evaluación de videoclips en dos dimensiones y volúmenes en tres dimensiones de 58 casos de carcinoma de endometrio, observaron que la proporción de acuerdo entre ambos métodos fue buena para IM y muy buena para IEC, que la confiabilidad entre evaluadores fue menor para la ecografía en tres dimensiones tanto en la evaluación de la IM profunda como de la IEC, y que la precisión diagnóstica, sensibilidad y especificidad fueron menores con la ecografía en tres dimensiones para la mayoría de los evaluadores, tanto en el diagnóstico de IMP como en IEC, aunque estos datos se basan en pruebas que no son realizadas a tiempo real.¹³²

La precisión diagnóstica de la ETV para la predicción de invasión miometrial profunda de nuestra serie fue del 79% (IC95%,72-84), con una sensibilidad del 68% (IC95%,55-79) y una especificidad del 84% (IC95%, 77-90), datos acordes con los publicados en la literatura, en los que la sensibilidad varía del 68% al 88% y la especificidad del 71% al 90%, según las series.^{101,134,137,138,161,167-177} El error diagnóstico de la ETV de nuestra serie podría estar relacionado con la curva de aprendizaje y con la experiencia de la ecografista, que ha ido aumentando a lo largo de este trabajo de tesis. Coincidiendo con otros autores, los factores uterinos como la presencia de sombra acústica de miomas, quistes de Naboth o adenomiosis, localizados entre la sonda ecográfica y la línea endometrial, ocultando información relevante, o la distorsión de las interfases endometriales por la presencia de miomas, también podrían haber contribuido al error diagnóstico.^{140,167,168,178,179} Otros factores que pueden dificultar la determinación precisa de la invasión del miometrio mediante exploración ecográfica, descritos en la literatura, son la repleción vesical, la obesidad y la retroflexión uterina.^{104,168} La presencia de patología que distorsione el espesor la pared miometrial como los miomas o la adenomiosis, puede dificultar las estimaciones del miometrio sano, y por lo tanto contribuir a la sobreestimación del grado de invasión miometrial y, en consecuencia, el sobretratamiento.¹⁶⁸ Esta hipótesis es también aplicable a medidas objetivas como la de Karlsson.¹⁴⁰ El patrón de crecimiento tumoral podría ser otra limitación de nuestro método de medición de la profundidad de invasión. Los tumores con una gran replicación celular y crecimiento exofítico dentro de la cavidad uterina, distienden la cavidad uterina y adelgazan el espesor miometrial. Este adelgazamiento generalizado del miometrio, dificulta en gran medida la predicción de la invasión miometrial de la mayoría de métodos de medición objetiva descritos en la literatura, incluso en la estadificación mediante RM.^{98,140,141,167,178}

La detección de la invasión del estroma cervical en el cáncer de endometrio es importante desde el punto de vista clínico, ya que cambia el estadiaje y el pronóstico. La distinción entre la invasión del estroma cervical y la invasión aislada de las glándulas endocervicales es difícil y no tenemos conocimiento de que existan métodos para discernir entre ambas situaciones clínicas mediante pruebas de imagen. La mayoría de estudios publicados han utilizado la valoración subjetiva del examinador experto para la predicción de la invasión del estroma cervical. Mascilini et al publicaron la única medida objetiva que existe para la predicción de la invasión

cervical. Consiste en la distancia entre el orificio cervical externo y margen tumoral más próximo al OCI y observaron que, con un *cut-off* de 20,5mm, este método objetivo presentaba mejor sensibilidad y peor especificidad que la medición subjetiva.¹³⁷ El estudio multicéntrico de Verbakel et al no encontró diferencias estadísticamente significativas entre esta medición objetiva de Mascilini et al y la medida subjetiva.^{136,137} El rendimiento diagnóstico descrito para la predicción de la invasión del estroma cervical del cáncer de endometrio mediante ecografía ginecológica es aceptable, según un metaanálisis reciente, mostrando una sensibilidad combinada del 63% (IC 95%, 51%-74%) y especificidad combinada del 91% (IC 95%, 87%-94%).¹⁸⁰ Aunque se han reportado sensibilidades del 19%-93% y especificidades entre el 82%-99%, en las diferentes series.^{98,101,137,168-177,180,181} La heterogeneidad observada entre diferentes estudios pensamos que se debe a que existe una gran dificultad en diferenciar la invasión del estroma cervical, de la invasión de las glándulas endocervicales exclusivamente o la simple ocupación del canal cervical por el tumor. Nuestros resultados concuerdan con la literatura publicada observándose una sensibilidad del 49% (IC95%,35-62) y especificidad del 95% (IC95%,90-98). Los resultados del estudio de reproducibilidad de Eriksson et al sobre la valoración subjetiva de la invasión del estroma cervical sugiere que los expertos en ultrasonido, en comparación con los ginecólogos no expertos, presentan mejor reproducibilidad interobservador.¹³⁵ A pesar de ello, la precisión diagnóstica está correlacionada con el número de casos evaluados anualmente. Por tanto, es recomendable centralizar estas exploraciones de estadificación en centros de gran volumen.¹³²

Se ha probado que la ETV tiene una alta sensibilidad para la detección de patología endometrial no oncológica y, en comparación con la RM o la TC, la ETV tiene mejor facilidad del manejo y uso más frecuente, mayor rapidez en la realización de la prueba, y no emite radiación.¹¹⁶⁻¹¹⁹ Todas estas características, unidas a la mejoría de la resolución de imagen en los últimos años, convierten a la ETV en una excelente prueba de detección de la invasión miometrial profunda.^{140,141} Ecografistas expertos internacionales han propuesto que la ETV podría tener un papel como técnica de imagen de primera línea para evaluar la invasión miometrial en mujeres con cáncer de endometrio, adquiriendo protagonismo en pacientes claustrofóbicas y en aquellos países con bajos recursos económicos.^{161,168} Una limitación de la

ETV es que, para ser precisa, requiere de experiencia y habilidad por parte del ecografista en el rendimiento e interpretación del examen ecográfico.^{14,132,140}

La resonancia magnética adquirió relevancia en los años noventa tras la implementación del sistema de estadificación FIGO de 1988 y la Guía de la Sociedad Europea de Radiología Urogenital la ha recomendado como una técnica no invasiva para la predicción de la invasión miometrial profunda del cáncer de endometrio.^{146,182} La RM se ha utilizado para detectar el grado de invasión miometrial, la invasión del estroma cervical, y de las metástasis de ganglios linfáticos.^{101,148} Los recientes estudios de metaanálisis para esta técnica de imagen han demostrado una elevada sensibilidad y especificidad de la RM en la predicción de la invasión miometrial profunda (85% (IC95% 76-84%) y 82% (IC95%66-92) respectivamente).^{68,102,183} Se han observado sensibilidades variables entre estudios que oscila entre el 33% y el 100% y una especificidad variable que varía del 53% al 100%, dependiendo de las series y de la metodología de exploración.^{68,102,183} No se han encontrado diferencias estadísticamente significativas entre la RM con contraste y la RM con difusión.¹⁶¹ La sensibilidad y especificidad de la RM para la predicción de la invasión miometrial profunda en nuestro trabajo de tesis fue del 60% (IC95%, 47-72) y del 92% (IC95%, 85-96) respectivamente. La sensibilidad observada es baja en comparación con los resultados publicados en la literatura.^{68,102,183} Este resultado podría explicarse porque la interpretación de las imágenes han sido evaluadas por un equipo de tres radiólogos y desconocemos cuál es la concordancia interobservador entre ellos. Un estudio de reproducibilidad en el cual cuatro radiólogos evaluaron las imágenes de RM de 57 pacientes con cáncer de endometrio documentó una concordancia interobservador moderada (índice de Kappa del 0,39) para la detección de invasión profunda del miometrio.¹⁸⁴

En cuanto a la predicción de la invasión del estroma cervical mediante resonancia magnética, se ha observado en estudios de metaanálisis una sensibilidad variable que oscila entre el 25% y el 87% (sensibilidad combinada del 57%, IC95% 45-67%),^{68,101,172,183} y especificidad documentada en un estudio prospectivo consecutivo de 226 pacientes del 93% (IC95% 87-97%).¹⁰¹ Los datos de nuestra serie muestran una sensibilidad del 29% (IC95%,18-43%) y especificidad del 95% (IC95%,90-98%), acorde con la literatura, aunque con muy baja

sensibilidad. Un estudio de reproducibilidad en el que cuatro radiólogos evaluaron imágenes de RM de 57 pacientes con cáncer de endometrio documentó un acuerdo interobservador moderado (κ 0,50) para invasión del estroma cervical.¹⁸⁴

Se ha comparado el rendimiento de la ETV con la RM en la predicción de la invasión miometrial profunda del carcinoma de endometrio en algunos estudios.^{101,147,168,175,185} Un metaanálisis de Alcázar et al informó de una sensibilidad agrupada 75% (IC 95%, 67-82%), y especificidad agrupada del 86% (IC 95%, 75-93%) por la ETV y una sensibilidad y especificidad agrupadas para la RM del 83% (95% CI=76%–89%) y 82% (95% CI=72%–89%), respectivamente, en la predicción de la invasión miometrial profunda. Concluyeron que la RM demostraba mayor sensibilidad que la ecografía ginecológica en la predicción de la invasión miometrial profunda, aunque las diferencias no fueron estadísticamente significativas.¹⁴⁷ Un estudio prospectivo chino comparó los resultados de la predicción de la invasión miometrial profunda mediante RM (n=82) con la ETV-3D (n=78) de una serie de 314 casos de carcinoma endometrial y concluyeron que las pruebas son equivalentes en la predicción de la invasión miometrial y cervical y que la combinación de RM y ETV-3D podría mejorar la sensibilidad.¹⁸⁵ Otro estudio prospectivo de cohortes que incluyó 40 pacientes observó un mejor rendimiento en la predicción de la invasión miometrial profunda, de la invasión del segmento uterino inferior y / o invasión cervical de la ETV-3D en comparación con la resonancia magnética en pacientes con cáncer de endometrio.¹⁸⁶ La combinación de estas dos técnicas de imagen tuvo una mayor sensibilidad para detectar todos los parámetros relacionados con la invasión tumoral, pero disminuyó la especificidad y la precisión diagnóstica global.¹⁸⁶ En relación a los resultados de nuestra serie, se observó una sensibilidad y especificidad de la ETV de 68% (IC95%, 55-79) y 85% (IC95%, 77-90) respectivamente, ambas dentro del rango de intervalo de confianza del 95% publicado en la literatura.¹⁴⁷ En cuanto a los resultado de la RM de nuestra serie, se observó una sensibilidad del 60% (IC95%, 47-72) en el límite inferior del IC 95% publicado en la literatura y una especificidad del 92% (IC95%, 85-96), situada en el límite superior del intervalo de confianza del 95% publicado para la predicción de la invasión profunda.¹⁴⁷ La ecografía se mostró equiparable a los datos publicados en la literatura, y superior a la RM en cuanto a sensibilidad e inferior en cuanto a especificidad en nuestros resultados, aunque no puede suponerse que las diferencias sean estadísticamente significativas. No se puede demostrar con

nuestros resultados cuál de las dos técnicas es superior en la predicción de la invasión miometrial profunda. Opinamos que el rendimiento diagnóstico de la ETV debe de ser parecido al de la RM, y que la ciencia tendrá dificultad en demostrar las pequeñas diferencias que pudieran haber entre ambas técnicas.

La concordancia entre la ETV y la RM en la predicción de la invasión miometrial profunda es moderada en nuestra serie. No se han encontrado diferencias de clasificación entre ambas pruebas en el grupo de verdaderos casos con invasión miometrial profunda. En los casos que no invaden en profundidad según el estudio histopatológico definitivo (verdaderos negativos), la ETV tiende a clasificar mayor número de casos como invasivos que la RM (15% vs 8%), es decir, mayor número de casos falsos positivos, siendo esta diferencia estadísticamente significativa ($p= 0.033$). No existe evidencia científica de que la reproducibilidad interobservador de ETV difiera marcadamente de la RM.¹³⁵ El nomograma de Fagan permite observar que una prueba negativa no es clínicamente útil. Es importante tener en cuenta que la planificación del tratamiento del carcinoma de endometrio no depende solamente de la predicción de la invasión miometrial mediante pruebas de imagen, por lo que desconocemos la repercusión clínica real de estos errores de estadificación. Este tema podría ser motivo de otro proyecto de investigación.

Se han comparado el rendimiento de la ETV con la RM en el mismo grupo de pacientes para la estimación de la invasión del estroma cervical en algunos estudios, y la mayoría de estos no mostraron diferencias estadísticamente significativas.^{101,172,174} El análisis de nuestra serie mostró una diferencia de sensibilidades no estadísticamente significativa a favor de la ETV (49 (IC95%, 35-62), en comparación con la RM (29% (IC95%, 18-43)) y se observaron especificidades iguales (95%), acorde con la literatura. Los intervalos de confianza son muy amplios probablemente relacionado con el bajo número de casos de la muestra. Serían necesarios trabajos prospectivos de mayor tamaño muestral para investigar sobre las diferencias entre las pruebas diagnósticas. En todo caso, la sensibilidad de nuestras pruebas índice son muy bajas por lo que nos encontramos ante un área de mejora de la estadificación prequirúrgica del carcinoma de endometrio en nuestra institución.

La concordancia entre la ETV y la RM en la predicción de la invasión cervical del carcinoma de endometrio fue moderada tanto para todo el grupo de carcinomas como al separarlos en función del estudio histológico definitivo en verdaderos casos con invasión cervical y casos no invasivos. En los casos verdaderos positivos, la ETV clasifica en mayor medida casos como invasión cervical que no detecta la RM (menos falsos negativos), aunque la ETV clasifica mal el 51% de casos verdaderos positivos y la RM el 70%. En cambio, en los casos verdaderos negativos, no se observan diferencias en la clasificación y el error de clasificación es del 4% para ambas pruebas. El nomograma de Fagan en la predicción de la invasión del estroma cervical permite observar que el resultado de las pruebas diagnósticas es clínicamente útil cuando es positivo, mientras que no es clínicamente útil cuando el resultado es negativo.

La prevalencia de invasión anexial es baja y puede ser motivo de intervalos de confianza muy amplios. Se ha observado que la sensibilidad y especificidad de nuestra serie en la predicción de la invasión anexial de la ETV y la RM son iguales (S 25% y E 98%). La concordancia entre la ETV y la RM en la predicción de la invasión anexial es moderada ($Kappa= 0.488$) y el contraste de la tabla 20 nos lleva a aceptar la hipótesis de que ambas pruebas clasifican igual a los verdaderos positivos y negativos. Por lo tanto, la valoración anexial puede realizarse con ambas pruebas con un rendimiento igual de insatisfactorio.

Debido a que no se han encontrado diferencias estadísticamente significativas en la predicción de la invasión miometrial profunda, la predicción de la invasión del estroma cervical ni en la predicción de invasión anexial entre la ETV y la RM, consideramos que se podría recomendar el uso de la ETV en la estadificación local prequirúrgica del carcinoma de endometrio en nuestro hospital. Encontramos un margen de mejora en cuanto a la estadificación prequirúrgica del carcinoma de endometrio de nuestra institución, principalmente en la predicción de la invasión del estroma cervical y anexial.

Se han incluido pacientes con tumores de alto y bajo riesgo en todos los estudios de precisión diagnóstica mediante RM y en la mayoría de estudios de precisión diagnóstica mediante ETV,

por lo que no puede descartarse que el rendimiento diagnóstico para evaluar la invasión miometrial pudiera estar sobreestimado debido a la inclusión de casos de alto riesgo, en quienes la probabilidad de invasión profunda es mayor.^{25,147} Algunos autores han propuesto centrar este tipo de estudios de precisión diagnóstica en el subgrupo de pacientes con carcinoma endometriode G1-G2 para mejorar la aplicabilidad clínica de los resultados y definir mejor el papel real de la ETV en la estadificación prequirúrgica en este grupo de pacientes.¹⁴⁷ Por este motivo, se estratificó la muestra de nuestro trabajo de tesis en función del tipo y grado histológico de la biopsia preoperatoria y evaluar el rendimiento diagnóstico de las pruebas índice en cada grupo por separado.

2. ESTADIFICACIÓN PREQUIRÚRGICA DEL CARCINOMA DE ENDOMETRIO ENDOMETRIOIDE G1-G2.

Estamos de acuerdo con otros autores en que los esfuerzos de la estadificación prequirúrgica del carcinoma de endometrio, para obtener resultados clínicos óptimos, se deben dirigir a la identificación de las pacientes con cáncer de endometrio que no se beneficiarán de la linfadenectomía o la radioterapia, lo que minimiza el sobretratamiento y el tratamiento insuficiente.¹⁵ De esta manera se disminuiría el riesgos de complicaciones intra y postoperatorias, la morbilidad quirúrgica, el sangrado intraoperatorio y la estancia hospitalaria.¹³⁶ Estos casos de mejor pronóstico se corresponden con los carcinomas endometrioides de bajo grado en estadio IA de la FIGO. Por lo tanto, la población de estudio que más se beneficia de la estadificación prequirúrgica es el carcinoma endometriode G1-G2 ya que se acepta que, aquellos en estadio IA, no sería necesaria una estadificación quirúrgica completa debido al bajo riesgo de afectación ganglionar (no linfadenectomía pélvica y aórtica sistemática).¹⁴

Por otro lado, sabemos que las características de los tumores en escala de grises y Doppler color, así como el rendimiento de la ecografía en la predicción de la estadificación local del tumor, dependen del grado histológico y del tamaño tumoral.¹¹⁰ Fischerova et al observaron que la precisión diagnóstica de la ecografía vaginal en la evaluación subjetiva de la invasión

miometrial y cervical está influenciada significativamente por el tamaño del tumor, la densidad vascular y la arquitectura de los vasos y por la clasificación histológica.²⁵ Epstein et al publicaron una serie con 144 casos demostrando que la escala de grises y las características morfológicas vasculares del cáncer endometrial estaban relacionadas con el estadio, grado histológico y tamaño tumoral: los tumores en estadio más avanzado se manifestaban con mayor frecuencia con una ecogenicidad mixta o hipoecogénica, SCORE de color alto y múltiples vasos de origen multifocal.¹¹⁰ Encontraron que el tamaño del tumor parecía ser el predictor ecográfico más potente de enfermedad de alto riesgo. Otros estudios también han encontrado que el tamaño del tumor según la pieza de histerectomía o la RM se correlaciona con la metástasis ganglionar y la supervivencia libre de enfermedad en mujeres con cáncer de endometrio.^{148,187} Epstein et al publicaron un estudio prospectivo multicéntrico que incluyó a 1714 pacientes con carcinomas epiteliales de endometrio o mixtos epiteliales-mesenquimales.¹⁰⁷ Observaron que en los carcinomas endometrioides, había una diferencia clara en las características morfológicas entre tumores bien, moderada y pobremente diferenciados.¹²³ Al aumentar el grado y el estadio, los tumores eran más grandes, la unión endometrial / miometrial con menos frecuencia regular, la ecogenicidad con menos frecuencia uniforme y el SCORE de color más alto. Los tumores no endometrioides fueron en general más grandes que los tumores endometrioides, la vascularización fue similar a los tumores endometrioides de grado 3, pero la morfología en escala de grises fue similar a la de los tumores endometrioides de grado 1-2.¹²³ Queda por demostrar si la morfología ecográfica del cáncer de endometrio se correlaciona con la clasificación basada en el genoma, y si la combinación de ultrasonido e información molecular se puede utilizar para optimizar y personalizar el tratamiento de mujeres con cáncer endometrial.¹²³ También se desconoce si el grado de vascularización del tumor se asocia con la invasión del espacio linfovascular o con marcadores angiogénicos, por lo que se abre una línea de investigación motivo de otro trabajo de tesis.¹³⁶

Estudios basados en la estadificación prequirúrgica del carcinoma de endometrio mediante RM han observado que la RM con contraste puede ayudar a diferenciar entre tumores endometriales de alto y bajo grado histológicos, tanto en carcinomas endometrioides como en sarcomas del estroma endometrial.¹⁸⁸⁻¹⁹⁰

Los expertos internacionales en estadificación prequirúrgica mediante ecografía ginecológica recomiendan centrar las investigaciones relacionadas con estadificación prequirúrgica del carcinoma de endometrio en los carcinomas endometrioides de bajo grado.^{25,161} A pesar de tener en nuestro conocimiento estos datos, todos los estudios relacionados con la estadificación prequirúrgica mediante RM y la mayoría de estudios de estadificación mediante ETV, incluyen pacientes de alto y bajo riesgo de invasión miometrial profunda en el análisis estadístico y esto podría afectar la aplicabilidad clínica de ambas técnicas.¹⁴⁷ Una de las fortalezas de este trabajo de tesis es que se han estratificado los resultados en función del tipo y grado histológico y se ha valorado el rendimiento diagnóstico de las pruebas diagnósticas en los carcinomas endometrioides G1-2 de forma aislada.

Se han publicado 3 estudios de predicción de la invasión miometrial profunda mediante ecografía ginecológica centrados en la población de carcinomas de bajo grado (CEE G1-G2).^{136,138,170} Fishman et al publicaron un estudio prospectivo, incluyeron 91 pacientes con carcinoma endometrioide, con grado histológico 1 en 47 casos. Documentaron una sensibilidad del 78%, especificidad del 79% y precisión diagnóstica del 78%. El grupo de grado histológico 2-3 (44 pacientes) mostró una sensibilidad del 90%, especificidad del 92% y precisión diagnóstica del 91%.¹⁷⁰ Alcázar et al publicaron un estudio prospectivo en el que compararon 6 abordajes diferentes para la predicción de la invasión miometrial profunda del carcinoma de endometrio endometrioide G1-G2 (impresión del examinador experto, método de Karlsson, espesor endometrial, ratio volumen 3D tumor/útero, mínima distancia hasta la serosa y el modelo matemático de Van Holsbeke). Concluyeron que el rendimiento diagnóstico de la valoración subjetiva del examinador experto es superior o igual al de las medidas objetivas, y documentaron sensibilidad del 79% (IC95%,65-88%) y especificidad del 89% (IC95%, 83-93%).¹⁶¹ Verbakel et al publicaron un estudio multicéntrico recientemente en el que incluyeron 1538 pacientes, 910 de las cuales eran carcinomas endometrioides G1-G2. Reportaron una sensibilidad del 69% (IC95%,64-75) y especificidad del 79% (IC95%,76-82%) en la predicción de la invasión miometrial profunda.¹³⁶

Eriksson et al publicaron un estudio multicéntrico (8 centros europeos) sobre la estadificación prequirúrgica en el que incluyó prospectivamente 850 pacientes con carcinoma endometrioide (incluido G3). Reportaron una sensibilidad de la ETV en la predicción de la invasión miometrial profunda del 70%, especificidad del 78% y precisión diagnóstica del 76%.²⁴

El rendimiento diagnóstico de la ETV de nuestro estudio en la predicción de la invasión miometrial profunda en el carcinoma de bajo grado es equiparable a los datos publicados en la literatura.^{136,138,170} La sensibilidad de la ecografía en la predicción de la invasión miometrial profunda de los carcinomas endometrioides G1-2 de nuestra serie es superior a la sensibilidad de la resonancia magnética (68%;IC95%,53-81% vs 51%; IC95%, 35-66%), y la especificidad es inferior (87%, IC95%,78-93% vs 90%, IC95%,82-95%) aunque no puede suponerse que las diferencias sean estadísticamente significativas debido a que se superponen los intervalos de confianza. En nuestro conocimiento, este es el primer estudio prospectivo que compara el rendimiento diagnóstico de la ETV y la RM sobre el mismo grupo de pacientes con carcinoma de endometrio endometrioide de bajo grado.

La predicción de la invasión del estroma cervical en el carcinoma endometrioide G1-G2 solamente está documentado en el estudio multicéntrico de Verbakel et al.¹³⁶ Los resultados muestran una sensibilidad del 50% (IC95%,37-62%) y especificidad del 91% (IC95%,87-94). No existen, en nuestro conocimiento, artículos que comparen la ETV con la RM en el grupo de pacientes con carcinoma endometrioide G1-G2 para la predicción de la invasión del estroma cervical. Los resultados de la ecografía de nuestro estudio para la predicción de la invasión del estroma cervical son equiparables a los resultados de Verbakel et al. ¹³⁶ Se ha observado en nuestra serie una baja sensibilidad en la predicción de la invasión del estroma cervical tanto por ETV como mediante RM, con un valor superior para la ETV, aunque no puede suponerse que las diferencias sean estadísticamente significativas (43% (IC95%,27-60%) para la ETV vs 24% (IC95%,11-41%) para la RM). La especificidad de la ETV es igual a la RM y congruentes con los resultados de Verbakel et al. ¹³⁶ La precisión diagnóstica de la ETV en nuestro estudio es superior a la precisión de la RM, aunque las diferencias no son estadísticamente significativas.

La sensibilidad de la ETV es superior a la RM y las especificidades son iguales y muy buenas, en la predicción de la invasión anexial de nuestra serie. Estos resultados se han de interpretar con cautela ya que el riesgo pre-test de invasión anexial es muy bajo (5/131). En números absolutos se observa que la ecografía ha detectado 2 casos de los cinco con invasión anexial y la RM solo uno, por lo que parece que ninguna de las dos pruebas diagnósticas es buena en la detección de la invasión anexial de estos tumores. No hemos encontrado estudios publicados en la literatura que comparen ambas pruebas diagnósticas en la predicción de la invasión anexial.

En conclusión, presentamos el primer estudio prospectivo consecutivo que compara la precisión de la ETV con la RM en el grupo de carcinomas de endometrio endometriode G1-G2 con un tamaño muestral de 131 pacientes. El rendimiento diagnóstico de la ecografía no es inferior a la resonancia magnética en la estimación de la invasión miometrial profunda, invasión del estroma cervical y la invasión anexial. No se han observado diferencias estadísticamente significativas entre las pruebas diagnósticas, por lo que pueden utilizarse ambas como pruebas de estadificación prequirúrgica en este grupo de carcinomas.

3. ESTADIFICACIÓN PREQUIRÚRGICA DEL CARCINOMA DE ENDOMETRIO ENDOMETRIOIDE G3.

El carcinoma endometriode G3 es un subgrupo de carcinomas endometrioides de peor pronóstico de los endometrioides G1-G2, pero su prevalencia es más baja.¹⁴ El estudio multicéntrico de Verbakel et al muestra una prevalencia de estos tumores del 16,2% del total de endometrioides (215/1330). Nuestro estudio recoge 18 casos que representan un 12% del total de carcinomas endometrioides (18/149). No se han encontrado estudios de rendimiento diagnóstico centrados en este grupo de tumores exclusivamente. Verbakel et al agrupa los carcinomas endometrioides G3 con los no endometrioides para el estudio de rendimiento diagnóstico de la ecografía ginecológica, encontrando una sensibilidad del 75% (IC95%,69-81%) y especificidad del 64% (IC95%,56-71%) en la predicción de la invasión miometrial profunda.¹³⁶ Fishman et al agrupó los carcinomas endometrioides G2 y G3, informando sobre una

sensibilidad del 90% y especificidad del 92% de la ETV.¹⁷⁰ En nuestro conocimiento, no existen estudios que comparen la ETV y la RM en la estadificación prequirúrgica del carcinoma endometrioide G3.

La sensibilidad y la especificidad de la ETV en la predicción de la invasión miometrial profunda de los CEE G3 de nuestra serie (55% (IC95%, 21-86%) y 67% (IC95%, 29-92%), respectivamente) son equiparables a los datos publicados en la literatura, pero hay que interpretar los resultados con cautela porque ningún estudio publicado trata los CEE G3 aisladamente y, además, nuestro tamaño muestral es muy pequeño. En comparación con los carcinomas endometrioides G1-G2 de nuestra serie (sensibilidad 69% (IC95%, 53-81%) y especificidad 87% (IC95% 78-93%)), el rendimiento diagnóstico de la ETV es inferior, aunque los intervalos de confianza se superponen, por lo que no puede suponerse que las diferencias sean estadísticamente significativas, probablemente debido al bajo número de casos (n=18).

La precisión de la ETV en la detección de la invasión miometrial profunda de nuestra serie ha disminuido al aumentar el grado histológico a CEE-G3, hallazgo que no está acorde con la literatura publicada que informa de que la precisión aumenta con el grado histológico refiriéndose a los carcinomas no endometrioides.^{25,98} De todos modos, sí que difieren las sensibilidades, por lo tanto, nosotros también estamos de acuerdo en estratificar los carcinomas endometriales en función del grado histológico y en centrar los estudios relacionados con la estadificación prequirúrgica a los carcinomas de bajo riesgo (endometrioides G1-G2). La estadificación local prequirúrgica del tumor endometrioide G3 mediante pruebas de imagen tiene menos relevancia debido a que este tipo histológico se relaciona con peor pronóstico y con mayor riesgo de invasión ganglionar, por lo que está indicada la linfadenectomía de estadificación sistemática de entrada. Por todo ello, pensamos que los CEE-G3 deben excluirse del análisis estadístico cuando valoramos la precisión de las pruebas diagnósticas, con el objetivo de conocer la exactitud diagnóstica real de las pruebas de imagen en el grupo diana (CEE G1-G2), así como investigar sobre métodos para mejorar el rendimiento diagnóstico y para poder comparar entre diferentes estudios.

En comparación con la ETV, la RM de nuestra serie ha mostrado mejor sensibilidad (100%; IC95% 66-100 vs 55%; IC95% 21-86%) y mejor especificidad (88%; IC95% 51-99% vs 66%; IC95% 29-92%) en la predicción de la invasión miometrial profunda, aunque los intervalos de confianza son muy amplios y las diferencias no son estadísticamente significativas, probablemente debido al bajo número de casos. La RM no se ha equivocado en la estadificación de los casos de invasión profunda (sensibilidad del 100%) con una tasa de falsos negativos de 0. Un resultado negativo de la RM descarta la invasión miometrial profunda y un resultado positivo lo detecta con elevada confiabilidad, por lo que podría recomendarse la RM para la estadificación local prequirúrgica del carcinoma endometriode G3 con los datos de nuestra serie, si fuera una información clínicamente relevante. Son necesarios estudio con mayor tamaño muestral para determinar recomendaciones a nivel poblacional.

La sensibilidad de la ETV en la predicción de la invasión del estroma cervical es superior a la RM (42%; IC95% 9-81% vs 28%; IC95% 3-70%) y las especificidades son iguales (90%; IC95% 58-99), aunque no puede suponerse que estas diferencias sean estadísticamente significativas debido probablemente al bajo número de casos relacionado con intervalos de confianza muy amplios. Los resultados de nuestro estudio están acordes con los publicados en la literatura, aunque la interpretación debe de ser cautelosa. El estudio multicéntrico de Verbakel et al con 365 casos de tumores G3 (endometrioides y no endometrioides) han documentado una sensibilidad del 51% (IC95% 40-62%) y especificidad del 94% (IC 92-95%) para la detección de invasión del estroma cervical mediante ecografía ginecológica.¹³⁶

La estadificación local del carcinoma endometriode G3 mediante pruebas de imagen es de poca utilidad clínica. Queda por demostrar si la combinación de ETV y TC en la estadificación prequirúrgica del carcinoma endometrial endometriode G3 podría ser una alternativa coste-efectiva a la estadificación mediante RM.

4. ESTADIFICACIÓN PREQUIRÚRGICA DEL CARCINOMA DE ENDOMETRIO NO ENDOMETRIOIDE.

Los carcinomas de endometrio no endometrioides son de mal pronóstico. En la práctica clínica, los expertos coinciden en que los carcinomas de endometrio no endometrioides son tributarios a linfadenectomía sistemática hasta vasos renales independientemente de la extensión local del tumor, por lo que la estadificación local prequirúrgica del tumor no es relevante.¹⁴ La utilidad de la ecografía ginecológica se limitaría a dimensionar la pieza quirúrgica para la planificación óptima de la vía quirúrgica de abordaje (cirugía mínimamente invasiva o cirugía abierta) y para la valoración de enfermedad pélvica metastásica. El conocimiento preoperatorio del estado de las cadenas ganglionares y de las posibles metástasis intraabdominales o a distancia es relevante en el carcinoma endometrial no endometrioide para planificar la estrategia terapéutica. Recordemos que la infiltración ganglionar es uno de los factores pronósticos más importantes, conjuntamente con el estadio FIGO.⁶ El estudio ganglionar puede realizarse mediante RM o tomografía computarizada (TC). En pacientes con endometrioide G3 y CE tipo II diagnosticados por la biopsia preoperatoria, la TC, a diferencia de la RM, puede ayudar a guiar la estrategia quirúrgica y facilitar la identificación preoperatoria de la enfermedad intraabdominal macroscópica y las adenopatías que no son detectables durante la exploración física. Además, la TC puede revelar otros hallazgos incidentales clínicamente relevantes.¹⁹¹ Queda por demostrar si la combinación de ETV y TC en la estadificación prequirúrgica del carcinoma endometrial no endometrioide podría ser una alternativa coste-efectiva a la estadificación mediante RM.

El estudio multicéntrico de Verbakel et al con 365 casos de tumores G3 (endometrioides y no endometrioides) han documentado una sensibilidad del 51% (IC95% 40-62%) y especificidad del 94% (IC 92-95%) para la detección de invasión del estroma cervical mediante ecografía ginecológica.¹³⁶ Nuestros datos son equiparables a los descritos por Verbakel et al, aunque hay que interpretar los resultados con cautela ya que el tamaño muestral es muy pequeño y los intervalos de confianza muy amplios (sensibilidad 77%; IC95% 39-97 y especificidad 83%; IC95% 58-96%). En comparación con la RM de nuestra serie, la ETV presenta mejor sensibilidad

y peor especificidad, aunque estas diferencias no son estadísticamente significativas. EN nuestro conocimiento, no existe ninguna publicación que compare el rendimiento diagnóstico de la ETV con la RM en este grupo de pacientes.

En cuanto a la predicción de la invasión cervical, la ecografía muestra mejor precisión y mejor sensibilidad que la RM, sin alcanzar la significación estadística, e iguales especificidades. Los resultados deben de ser interpretados con cautela porque el tamaño muestral es pequeño para este grupo de carcinoma (n=28). El rendimiento diagnóstico de la ETV para la predicción de la invasión del estroma cervical es equiparable al rendimiento descrito por de Verbakel et al.¹³⁶ En nuestro conocimiento, no existe ningún estudio que compare la ETV con la RM en este grupo de pacientes. La invasión anexial es muy infrecuente por lo que no permite realizar estudios comparativos.

5. VALORACIÓN DE LA INFLUENCIA DEL PATRÓN DE INFILTRACIÓN MELF EN LA PREDICCIÓN ECOGRÁFICA DE LA PROFUNDIDAD DE INVASIÓN MIOMETRIAL EN EL CEE G1-2.

Los carcinomas de endometrio con patrón de infiltración tipo MELF son un grupo de carcinomas endometrioides de peor pronóstico y no existe, en nuestro conocimiento, ningún método capaz de detectarlos en la biopsia preoperatoria y diferenciarlos del resto de carcinomas endometrioides.^{24,45-53} Se ha observado que este hallazgo distintivo del carcinoma endometrioide puede llevar al patólogo a subestimar el grado de profundidad de invasión miometrial.^{45,46,48,49} Kuwahara et al han observado en un estudio reciente que el patrón de infiltración MELF puede influenciar negativamente en la estadificación preoperatoria del carcinoma endometrial de bajo grado G1-G2 mediante TC y RM.¹⁹² Sin embargo, el estudio multicéntrico de Eriksson et al sobre la precisión diagnóstica mediante ecografía ginecológica de estadificación no han demostrado que la presencia del patrón MELF aumente el riesgo de infraestimación del grado de invasión miometrial.²⁴

Los tumores con el patrón MELF se han mostrado más vascularizados con múltiples vasos multifocales y ligeramente de mayor tamaño en comparación con el carcinoma endometrioide

MELF negativo.²⁴ La evidencia científica documentada hasta ahora no demuestra que el patrón MELF aumente el riesgo de subestimar el grado de invasión miometrial profunda en la estadificación preoperatoria con ultrasonido, pero sí que parece que confiere mayor agresividad al carcinoma endometriode de bajo grado.²⁴

El patrón de invasión miometrial microscópico tipo MELF (*microcystic elongated and fragmented*) es un hallazgo del estudio histopatológico definitivo de la pieza de histerectomía que se caracteriza por la presencia de glándulas neoplásicas aisladas dentro del espesor miometrial en forma de microquistes (M), estructuras alargadas (EL) o bien de pequeñas agrupaciones sólidas fragmentadas (F). La prevalencia del patrón MELF es del 7-48% según las series. La prevalencia de patrón MELF en nuestra serie es del 13% (19/150), acorde con la literatura.^{45,46,48-50,52,54,193} Aunque solamente hemos tenido en cuenta los carcinomas endometrioides G1-2 en nuestra serie, el patrón de invasión MELF puede observarse en el frente de invasión de cualquier tipo de carcinoma endometriode.²⁴ Actualmente, este patrón de invasión MELF no es identificable por el patólogo en la biopsia preoperatoria ni en el análisis macroscópico de la pieza de histerectomía, por lo que se abre una línea de investigación en este sentido.^{45,46,48,49}

La presencia del patrón de invasión MELF se ha asociado con un aumento de riesgo de invasión miometrial profunda, de invasión del espacio linfovascular, de metástasis ganglionar y de recurrencia de la enfermedad, representando una variante más agresiva de carcinoma endometriode.^{45,46,48-50,52-54,193} El sistema de estadificación FIGO basado en el crecimiento arquitectónico (sólido) y las características citológicas del tumor, junto con el estado ganglionar, son los dos factores pronósticos más importantes del carcinoma de endometrio.⁶ La profundidad de la invasión miometrial es uno de los parámetros incluidos en el sistema de estadificación FIGO y es un factor pronóstico independiente, con tasas de supervivencia a 5 años que disminuyen con el aumento de la profundidad de la invasión miometrial.⁶ La invasión linfovascular es un factor pronóstico importante en el análisis univariante y algunos autores lo consideran un factor pronóstico independiente en el análisis multivariado.⁶ De acuerdo con la

literatura, nuestros resultados también han mostrado una asociación del patrón MELF con mayor riesgo de invasión miometrial profunda con una prevalencia del 88% frente al 27% de un carcinoma endometriode G1-2 MELF (-) ($p < 0.001$) y mayor riesgo de debut de la enfermedad en estadios avanzados $>IB$ ($p < 0.001$) en comparación con el carcinoma endometriode MELF (-). La implicación en la supervivencia de este subtipo de carcinoma endometriode continúa estando sin determinar.¹⁹⁴ Por lo tanto, el patrón de invasión MELF es un subgrupo de carcinoma endometriode G1-2 de peor pronóstico, que no puede detectarse preoperatoriamente, y en los que la estadificación local mediante pruebas de imagen pierde relevancia.

Los tumores endometriales de peor pronóstico tienen una apariencia ecográfica de “mayor riesgo” caracterizada por una apariencia frecuentemente hipoecogénica o ecogenicidad mixta, son tumores de mayor tamaño que el carcinoma endometriode bien diferenciado, se han asociado a mayor *color score* y contienen vasos de origen multifocal.^{25,107} Se ha observado que esta apariencia ecográfica de ‘mayor riesgo’ se asocia con una sobreestimación del grado de invasión miometrial.²⁵ Los tumores con patrón de infiltración MELF son de mayor tamaño que los endometrioides MELF (-) y presentan mayor vascularización, por lo que ecográficamente también tienen una apariencia de ‘mayor riesgo’.²⁴ Sin embargo, el patrón MELF tiene la peculiaridad de que puede llevar al patólogo a una infraestimación de la profundidad de la invasión miometrial en el examen macroscópico de la pieza de histerectomía y se podría elucubrar un efecto parecido en la estadificación mediante ecografía ginecológica.^{45,46,48,49} De hecho, se ha observado en un estudio reciente que la estadificación preoperatoria mediante TC y RM tiene un riesgo de subestimación el carcinoma de endometrio de bajo grado con invasión del patrón MELF.¹⁹² Los estudios de rendimiento diagnóstico mediante ecografía ginecológica de estadificación no han demostrado que la presencia del patrón MELF aumente el riesgo de infraestimación del grado de invasión miometrial.²⁴ Se ha observado en un estudio multicéntrico que no hay diferencias estadísticamente significativas de sensibilidad y especificidad en los tumores MELF (+) en comparación con los negativos. Los resultados de nuestra serie están acordes con la literatura. Aunque la diferencia entre sensibilidades son notables en números absolutos, no puede suponerse que esta diferencia sea estadísticamente significativa ya que se solapan los intervalos de confianza. A diferencia del estudio

multicéntrico del grupo IETA, hemos excluido de nuestro estudio los carcinomas endometrioides G3 porque son tumores de riesgo intermedio-alto, con un manejo más parecido a los carcinomas no endometrioides. Desconocemos si se podría haber modificado los resultados del estudio multicéntrico de Eriksson et si hubieran excluido los carcinomas endometrioides G3.²⁴

El nomograma de Fagan muestra que la probabilidad post-test de invasión miometrial profunda con un resultado negativo en el grupo MELF (+) es similar a la probabilidad pre-test (tabla 46C), por lo que aplicar una prueba de imagen para la predicción de la invasión miometrial profunda en este grupo de pacientes puede carecer de utilidad clínica, aunque hay que interpretar estos resultados con cautela porque el tamaño muestral es pequeño (n=18). Es altamente relevante detectar los casos MELF (+) en el estudio preoperatorio y aplicar las pruebas diagnósticas sobre los casos de CEE G1-2 MELF (-), que es el grupo diana donde se encuentran aquellas pacientes en las que se puede obviar la linfadenectomía.

No existen pruebas dirigidas al diagnóstico preoperatorio para la selección del grupo de pacientes MELF (+), actualmente indistinguibles del resto de carcinomas endometrioides. El grupo de trabajo del Instituto de Investigación del Hospital Vall d'Hebron (VHIR) confirmó la existencia de vesículas de tipo exosoma en la fracción fluida de los aspirados uterinos y contribuyó a establecer la base para futuros estudios comparativos para fomentar el campo de la investigación de biomarcadores en ginecología.¹⁹⁵ Es importante la investigación sobre un biomarcador de los casos MELF en la muestra de aspirado endometrial para seleccionar este subgrupo carcinoma endometrioide G1-G2 de peor pronóstico antes de la cirugía de estadificación y planificarles una estrategia terapéutica propia de los tumores endometriales de riesgo intermedio-alto.

6. DESCRIPCIÓN DE UN NUEVO SISTEMA SUBJETIVO DE PREDICCIÓN DE LA INVASIÓN MIOMETRIAL PROFUNDA.

Se han publicado una gran cantidad de estudios desde 1989 que comparan diferentes métodos objetivos con la valoración subjetiva del examinador experto para la predicción de la invasión miometrial profunda mediante ETV y en algunos estudios se han comparado varios abordajes en el mismo conjunto de pacientes.^{137,138} El rendimiento diagnóstico de la valoración subjetiva de un examinador experto es igual o superior al rendimiento diagnóstico de las medidas objetivas.¹³⁶⁻¹³⁸

La profundidad de invasión miometrial del carcinoma de endometrio en el momento del diagnóstico es variable y la literatura apoya la hipótesis de que el tipo y grado histológico influye en la estadificación ecográfica del carcinoma endometrial, debido probablemente al tamaño tumoral (menor invasión en los tumores de mejor pronóstico) y a la ecogenicidad del tumor.²⁵ La irregularidad de la zona de unión es una característica del carcinoma de endometrio y la preservación del halo subendometrial usualmente indica invasión superficial.^{107,110,135,187} Por lo tanto, los tumores invasivos que solamente muestran una irregularidad en la zona de unión, invaden con alta probabilidad menos del 50% del espesor del miometrio (ECI-RADS 2). Los tumores que alcanzan los vasos arcuatos localizados en la unión del tercio externo con el tercio medio del miometrio, invadirán más del 50% del espesor miometrial con alta confiabilidad (ECI-RADS 5). La confiabilidad del grado de invasión podría ser menor en aquellos tumores en que la invasión ronda el 50% de espesor miometrial (ECI-RADS 3-4). Se diseñó en base a esta hipótesis un sistema de informe novedoso denominado con el acrónimo ECI-RADS (*Endometrial Cancer Imaging Reporting And Data System*) para mejorar el rendimiento diagnóstico de la valoración subjetiva del examinador experto en la predicción de la invasión miometrial profunda, de manera que los diagnósticos de alta confiabilidad (ECI-RADS 2-5) podrían tener menor riesgo de error. Se han publicado en la literatura dos sistemas de clasificación similares y muy utilizados entre la población de ginecólogos. El sistema BI-RADS para la patología mamaria y el sistema GI-RADS para la categorización de la masa anexial.¹⁹⁶

Los resultados de nuestro estudio en relación con el sistema de clasificación ECI-RADS mostraron que la confiabilidad del ecografista al analizar el tumor podría ser importante para la predicción de la invasión miometrial profunda, ya que un resultado positivo o negativo con alta confiabilidad se asociaba a menor riesgo de error en el diagnóstico (tabla 37). Al separar los resultados por confiabilidad, se observa que el porcentaje de aciertos aumenta al aumentar la confiabilidad, por lo que diagnósticos menos confiables podrían requerir de otras pruebas complementarias, aunque no puede suponerse que las diferencias observadas sean estadísticamente significativas. Este sistema de informes es simple y podría mejorar el manejo de las pacientes. Son necesarios estudios con mayor tamaño muestral para demostrar esta hipótesis.

7. FORTALEZAS Y LIMITACIONES DEL ESTUDIO

Una de las fortalezas de este estudio es que se trata de un estudio prospectivo y las pacientes se han reclutado consecutivamente para evitar sesgos de selección. Otra fortaleza es que es el primer estudio que compara el rendimiento diagnóstico de la ETV y la RM en los carcinomas endometrioides G1-G2 tanto para la invasión miometrial profunda, como la invasión del estroma cervical y anexial, a diferencia de la mayoría de estudios en que no excluyen los tumores de alto grado del análisis estadístico. También es el primer estudio en nuestro conocimiento que evalúa la influencia del patrón MELF en el rendimiento diagnóstico de la ecografía ginecológica en relación a la estadificación local del carcinoma endometrioide de bajo grado, sin incluir el CEE G3. La estimación de la invasión miometrial profunda teniendo en cuenta la confiabilidad del ecografista mediante del sistema ECI-RADS es otra novedad que podría ser clínicamente útil, dando paso a otra línea de investigación. El diseño de estudio es enmascarado para la ecografista. También se enmascaró el resultado de la ecografía tanto a los radiólogos como al patólogo, reduciéndose el riesgo de sesgos. La realización de las ecografías por una única ecografista experta en ecografía ginecológica y con un equipo de ultrasonido de alta gama, además del uso de un protocolo de exploración ecográfica estandarizado según el documento de consenso del grupo IETA se considera como otra

fortaleza del estudio. Se han aplicado tanto la ETV como la RM en el mismo grupo de pacientes y la muestra de pacientes es representativa de la población general. El tiempo transcurrido entre la fecha de las pruebas diagnósticas y la fecha de la cirugía son equiparables entre ETV y RM.

Una de las limitaciones de nuestro estudio es el tamaño muestral pequeño, motivo por el que los intervalos de confianza son amplios y las diferencias no son estadísticamente significativas. Se necesitan estudio con mayor tamaño muestral para evaluar las diferencias de estadificación entre ambas pruebas diagnósticas. Adicionalmente, no hemos excluido del análisis estadístico los casos discordantes entre la biopsia preoperatoria y el estudio histopatológico definitivo. La justificación para no excluirlos es que en la práctica clínica habitual donde aplicaremos la prueba desconocemos los casos discordantes en el momento del estudio preoperatorio. Otra limitación es que la resonancia fue informada por un equipo de tres radiólogos y no sabemos cuál es el grado de acuerdo entre ellos en término de rendimiento diagnóstico, por lo que podríamos estar ante un problema de confiabilidad interobservador. El hecho de que solamente 177 pacientes de 228 se hayan sometido a las dos pruebas de imagen disminuye el poder del estudio. A pesar de las estas limitaciones, pensamos que nuestra muestra de pacientes representa adecuadamente la situación real en la que se pretende aplicar la prueba en nuestra institución.

CONCLUSIONES

1. La ecografía ginecológica realizada por un ecografista experto no es inferior a la resonancia magnética en la valoración prequirúrgica de la invasión miometrial profunda o la invasión del estroma cervical del carcinoma de endometrio.
2. La ecografía ginecológica realizada por un ecografista experto no es inferior a la resonancia magnética en la predicción de la invasión miometrial profunda o la invasión del estroma cervical del carcinoma de endometrio endometriode de bajo grado.
3. La ecografía ginecológica puede considerarse equiparable a la resonancia magnética en la predicción de la invasión miometrial profunda y la invasión del estroma cervical del carcinoma de endometrio G3 y el carcinoma no endometriode.
4. La presencia de patrón de invasión MELF no modifica la precisión diagnóstica de la ecografía ginecológica en la predicción de la invasión miometrial profunda del carcinoma endometrial G1-2.
5. Se considera altamente relevante la identificación preoperatoria de los carcinomas endometrioides G1-2 con presencia de patrón MELF (+).
6. La confiabilidad del ecografista experto podría mejorar la estadificación local del carcinoma de endometrio.

REFERENCIAS

1. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2020. *CA Cancer J Clin* 2020;70:7-30.
2. Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, et al. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int J Cancer* 2015;136:359-386.
3. International Agency for Research on Cancer. World Health Organization. Global Cancer Observatory. Population fact Sheets. GLOBOCAN. France; 2018. Disponible en: http://globocan.iarc.fr/Pages/fact_sheets_population.aspx.
4. International Agency for Research on Cancer. World Health Organization. Cancer today. France; 2018. Disponible en: <http://gco.iarc.fr/today/home>.
5. Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia. Oncoguía SEGO: Cáncer de endometrio 2016. *Prog Obstet Ginecol*. 2017;60:274-302.
6. Amant F, Moerman P, Neven P, Timmerman D, Van Limbergen E, Vergote I. Endometrial cancer. *Lancet* 2005;366:491-505.
7. Koutoukidis DA, Beeken RJ, Manchanda R, Burnell M, Knobf MT, Lanceley A. Diet and exercise in uterine cancer survivors (DEUS pilot) - piloting a healthy eating and physical activity program: study protocol for a randomized controlled trial. *Trials* 2016;17:130.
8. National Cancer Institute. Comprehensive Cancer Information. EUA; 2020. Disponible en <https://www.cancer.gov/>.
9. Singh S, Resnick KE. Lynch Syndrome and Endometrial Cancer. *South Med J* 2017;110:265-9.
10. Auranen A, Joutsiniemi T. A systematic review of gynecological cancer surveillance in women belonging to hereditary nonpolyposis colorectal cancer (Lynch syndrome) families. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2011;90:437-44.
11. Gentry-Maharaj A, Karpinskyj C. Current and future approaches to screening for endometrial cancer. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2020;65:79-97.
12. Iqbal J, Ginsburg OM, Wijeratne TD, Howell A, Evans G, Sestak I, et al. Endometrial cancer and venous thromboembolism in women under age 50 who take tamoxifen for prevention of breast cancer: a systematic review. *Cancer Treat Rev* 2012;38(4):318-28.

13. Abu-Rustum NR. Sentinel lymph node mapping for endometrial cancer: a modern approach to surgical staging. *J Natl Compr Canc Netw* 2014;12:288-97.
14. Colombo N, Creutzberg C, Amant F, Bosse T, González-Martín A, Ledermann J, et al. ESMO-ESGO-ESTRO consensus conference on endometrial cancer: Diagnosis, treatment and follow-up. *Radiother Oncol* 2015;117:559-81.
15. Mariani A, Dowdy SC, Cliby WA, Gostout BS, Jones MB, Wilson TO, et al. Prospective assessment of lymphatic dissemination in endometrial cancer: a paradigm shift in surgical staging. *Gynecol Oncol* 2008;109:11-8.
16. Benedetti Panici P, Basile S, Maneschi F, Alberto Lissoni A, Signorelli M, Scambia G, et al. Systematic pelvic lymphadenectomy vs. no lymphadenectomy in early-stage endometrial carcinoma: randomized clinical trial. *J Natl Cancer Inst* 2008;100:1707-16.
17. Pecorelli S. Revised FIGO staging for carcinoma of the vulva, cervix, and endometrium. *Int J Gynaecol Obstet* 2009;105:103-4.
18. Doll KM, Tseng J, Denslow SA, Fader AN, Gehrig PA. High-grade endometrial cancer: revisiting the impact of tumor size and location on outcomes. *Gynecol Oncol* 2014;132:44-9.
19. Creasman W. Revised FIGO staging for carcinoma of the endometrium. *Int J Gynaecol Obstet* 2009;105:109.
20. Creasman WT, Morrow CP, Bundy BN, Homesley HD, Graham JE, Heller PB. Surgical pathologic spread patterns of endometrial cancer. A Gynecologic Oncology Group Study. *Cancer* 1987;60:2035-41.
21. Larson DM, Connor GP, Broste SK, Krawisz BR, Johnson KK. Prognostic significance of gross myometrial invasion with endometrial cancer. *Obstet Gynecol* 1996;88:394-8.
22. Salvesen HB, Iversen OE, Akslen LA. Independent prognostic importance of microvessel density in endometrial carcinoma. *Br J Cancer* 1998;77:1140-4.
23. Stefansson IM, Salvesen HB, Akslen LA. Vascular proliferation is important for clinical progress of endometrial cancer. *Cancer Res* 2006;66:3303-9.

24. Eriksson LSE, Nastic D, Frühauf F, Fischerova D, Nemejcova K, Bono F, et al. Clinical and Ultrasound Characteristics of the Microcystic Elongated and Fragmented (MELF) Pattern in Endometrial Cancer According to the International Endometrial Tumor Analysis (IETA) criteria. *Int J Gynecol Cancer* 2019;29:119-25.
25. Fischerova D, Frühauf F, Zikan M, Pinkavova I, Kocián R, Dundr P, et al. Factors affecting sonographic preoperative local staging of endometrial cancer. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2014;43:575-85.
26. Devis L, Martinez-Garcia E, Moiola CP, Quiles MT, Arbos MA, Stirbat TV, et al. ALCAM shedding at the invasive front of the tumor is a marker of myometrial infiltration and promotes invasion in endometrioid endometrial cancer. *Oncotarget* 2018;9:16648-64.
27. Martinez-Garcia E, Lesur A, Devis L, Cabrera S, Matias-Guiu X, Hirschfeld M, et al. Targeted Proteomics Identifies Proteomic Signatures in Liquid Biopsies of the Endometrium to Diagnose Endometrial Cancer and Assist in the Prediction of the Optimal Surgical Treatment. *Clin Cancer Res* 2017;23:6458-67.
28. Bokhman JV. Two pathogenetic types of endometrial carcinoma. *Gynecol Oncol* 1983;15:10-7.
29. International Agency for Research on Cancer. WHO Classification of Tumours of Female Genital Tumours. Reproductive Organs. France; 2014. Disponible en: <http://tumoursclassification.iarc.who.int>.
30. Armstrong AJ, Hurd WW, Elguero S, Barker NM, Zanotti KM. Diagnosis and management of endometrial hyperplasia. *J Minim Invasive Gynecol* 2012;19:562-71.
31. Sobczuk K, Sobczuk A. New classification system of endometrial hyperplasia WHO 2014 and its clinical implications. *Prz Menopauzalny* 2017;16:107-11.
32. Jalloul RJ, Elshaikh MA, Ali-Fehmi R, Haley MM, Yoon J, Mahan M, et al. Mucinous adenocarcinoma of the endometrium: case series and review of the literature. *Int J Gynecol Cancer* 2012;22:812-8.
33. Gatius S, Matias-Guiu X. Practical issues in the diagnosis of serous carcinoma of the endometrium. *Mod Pathol* 2016;29 Suppl 1:S45-58.

34. Gadducci A, Cosio S, Spirito N, Cionini L. Clear cell carcinoma of the endometrium: a biological and clinical enigma. *Anticancer Res* 2010;30:1327-34.
35. Howitt BE, Kelly P, McCluggage WG. Pathology of Neuroendocrine Tumours of the Female Genital Tract. *Curr Oncol Rep* 2017;19:59.
36. **Cubo-Abert M**, Rodríguez-Mías N-L, Capote S, García-Jiménez A, Sánchez-Iglesias J-L, de la Torre J, et al. Advanced Stage of Primary Transitional-Cell Carcinoma of the Endometrium: A Case Report and Literature Review. *Journal of Gynecologic Surgery* 2018;34:109-13.
37. Cantrell LA, Blank SV, Duska LR. Uterine carcinosarcoma: A review of the literature. *Gynecol Oncol* 2015;137:581-8.
38. Gilks CB, Oliva E, Soslow RA. Poor interobserver reproducibility in the diagnosis of high-grade endometrial carcinoma. *Am J Surg Pathol* 2013;37:874-81.
39. Cancer Genome Atlas Research Network, Kandoth C, Schultz N, Cherniack AD, Akbani R, Liu Y, et al. Integrated genomic characterization of endometrial carcinoma. *Nature* 2013;497:67-73.
40. Stelloo E, Bosse T, Nout RA, MacKay HJ, Church DN, Nijman HW, et al. Refining prognosis and identifying targetable pathways for high-risk endometrial cancer; a TRANSPORTEC initiative. *Mod Pathol* 2015;28:836-44.
41. Talhouk A, McAlpine JN. New classification of endometrial cancers: the development and potential applications of genomic-based classification in research and clinical care. *Gynecol Oncol Res Pract* 2016;3:14.
42. Talhouk A, McConechy MK, Leung S, Yang W, Lum A, Senz J, et al. Confirmation of ProMisE: A simple, genomics-based clinical classifier for endometrial cancer. *Cancer* 2017;123:802-13.
43. Kommos S, McConechy MK, Kommos F, Leung S, Bunz A, Magrill J, et al. Final validation of the ProMisE molecular classifier for endometrial carcinoma in a large population-based case series. *Ann Oncol* 2018;29:1180-8.
44. Lee KR, Vacek PM, Belinson JL. Traditional and nontraditional histopathologic predictors of recurrence in uterine endometrioid adenocarcinoma. *Gynecol Oncol* 1994;54:10-8.

45. Murray SK, Young RH, Scully RE. Unusual epithelial and stromal changes in myoinvasive endometrioid adenocarcinoma: a study of their frequency, associated diagnostic problems, and prognostic significance. *Int J Gynecol Pathol* 2003;22:324-33.
46. Stewart CJR, Brennan BA, Leung YC, Little L. MELF pattern invasion in endometrial carcinoma: association with low grade, myoinvasive endometrioid tumours, focal mucinous differentiation and vascular invasion. *Pathology* 2009;41:454-9.
47. Naki MM, Oran G, Tetikkurt SÜ, Sönmez CF, Türkmen İ, Köse F. Microcystic, elongated, and fragmented pattern of invasion in relation to histopathologic and clinical prognostic factors in endometrioid endometrial adenocarcinoma. *J Turk Ger Gynecol Assoc* 2017;18:139-42.
48. Pavlakis K, Messini I, Vrekoussis T, Panoskaltsis T, Chrysanthakis D, Yiannou P, et al. MELF invasion in endometrial cancer as a risk factor for lymph node metastasis. *Histopathology* 2011;58:966-73.
49. Hertel JD, Huettner PC, Pfeifer JD. Lymphovascular space invasion in microcystic elongated and fragmented (MELF)-pattern well-differentiated endometrioid adenocarcinoma is associated with a higher rate of lymph node metastasis. *Int J Gynecol Pathol* 2014;33:127-34.
50. Dogan Altunpulluk M, Kir G, Topal CS, Cetiner H, Gocmen A. The association of the microcystic, elongated and fragmented (MELF) invasion pattern in endometrial carcinomas with deep myometrial invasion, lymphovascular space invasion and lymph node metastasis. *J Obstet Gynaecol* 2015;35:397-402.
51. Sanci M, Güngördük K, Gülseren V, Karadeniz T, Kocaer M, Gungorduk O, et al. MELF Pattern for Predicting Lymph Node Involvement and Survival in Grade I-II Endometrioid-type Endometrial Cancer. *Int J Gynecol Pathol* 2018;37:17-21.
52. Joehlin-Price AS, McHugh KE, Stephens JA, Li Z, Backes FJ, Cohn DE, et al. The Microcystic, Elongated, and Fragmented (MELF) Pattern of Invasion: A Single Institution Report of 464 Consecutive FIGO Grade 1 Endometrial Endometrioid Adenocarcinomas. *Am J Surg Pathol* 2017;41:49-55.

53. Roma AA, Rybicki LA, Barbuto D, Euscher E, Djordjevic B, Fraenhoffer E, et al. Risk factor analysis of recurrence in low-grade endometrial adenocarcinoma. *Hum Pathol* 2015;46:1529-39.
54. Euscher E, Fox P, Bassett R, Al-Ghawi H, Ali-Fehmi R, Barbuto D, et al. The pattern of myometrial invasion as a predictor of lymph node metastasis or extrauterine disease in low-grade endometrial carcinoma. *Am J Surg Pathol* 2013;37:1728-36.
55. Azueta A, Gatus S, Matias-Guiu X. Endometrioid carcinoma of the endometrium: pathologic and molecular features. *Semin Diagn Pathol* 2010;27:226-40.
56. Tahara S, Nojima S, Ohshima K, Hori Y, Kurashige M, Wada N, et al. S100A4 accelerates the proliferation and invasion of endometrioid carcinoma and is associated with the «MELF» pattern. *Cancer Sci* 2016;107:1345-52.
57. Zinovkin DA, Achinovich SL, Zubritskiy MG, Whatmore JL, Pranjol MZI. High Expression of Galectin-1, VEGF and Increased Microvessel Density Are Associated with MELF Pattern in Stage I-III Endometrioid Endometrial Adenocarcinoma. *J Pathol Transl Med* 2019;53:280-8.
58. Stewart CJR, Amanuel B, Grieu F, Carrello A, Iacopetta B. KRAS mutation and microsatellite instability in endometrial adenocarcinomas showing MELF-type myometrial invasion. *J Clin Pathol* 2010;63:604-8.
59. Stewart CJR, Crook ML, Lacey J, Louwen K. Cytokeratin 19 expression in normal endometrium and in low-grade endometrioid adenocarcinoma of the endometrium. *Int J Gynecol Pathol* 2011;30:484-91.
60. Stewart CJR, Crook ML. Galectin-3 expression in uterine endometrioid adenocarcinoma: comparison of staining in conventional tumor glands and in areas of MELF pattern myometrial invasion. *Int J Gynecol Pathol* 2010;29:555-61.
61. Zaino RJ. Unusual patterns of endometrial carcinoma including MELF and its relation to epithelial mesenchymal transition. *Int J Gynecol Pathol* 2014;33:357-64.
62. Hirahatake K, Hareyama H, Sakuragi N, Nishiya M, Makinoda S, Fujimoto S. A clinical and pathologic study on para-aortic lymph node metastasis in endometrial carcinoma. *J Surg Oncol* 1997;65:82-7.

63. Matsumoto K, Yoshikawa H, Yasugi T, Onda T, Nakagawa S, Yamada M, et al. Distinct lymphatic spread of endometrial carcinoma in comparison with cervical and ovarian carcinomas. *Cancer Lett* 2002;180:83-9.
64. Fotopoulou C, Savvatis K, Kraetschell R, Schefold JC, Lichtenegger W, Sehouli J. Systematic pelvic and aortic lymphadenectomy in intermediate and high-risk endometrial cancer: lymph-node mapping and identification of predictive factors for lymph-node status. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2010;149:199-203.
65. Turan T, Hizli D, Sarici S, Boran N, Gundogdu B, Karadag B, et al. Is it possible to predict para-aortic lymph node metastasis in endometrial cancer? *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2011;158:274-9.
66. Dogan NU, Gungor T, Karsli F, Ozgu E, Besli M. To what extent should para-aortic lymphadenectomy be carried out for surgically staged endometrial cancer? *Int J Gynecol Cancer* 2012;22:607-10.
67. Creasman WT, Odicino F, Maisonneuve P, Beller U, Benedet JL, Heintz AP, et al. Carcinoma of the corpus uteri. *J Epidemiol Biostat* 2001;6:47-86.
68. Luomaranta A, Leminen A, Loukovaara M. Magnetic resonance imaging in the assessment of high-risk features of endometrial carcinoma: a meta-analysis. *Int J Gynecol Cancer* 2015;25:837-42.
69. Morrow CP, Bundy BN, Kurman RJ, Creasman WT, Heller P, Homesley HD, et al. Relationship between surgical-pathological risk factors and outcome in clinical stage I and II carcinoma of the endometrium: a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol* 1991;40:55-65.
70. Seracchioli R, Solfrini S, Mabrouk M, Facchini C, Di Donato N, Manuzzi L, et al. Controversies in surgical staging of endometrial cancer. *Obstet Gynecol Int* 2010;2010:181963. doi: 10.1155/2010/181963
71. Frumovitz M, Buda A. Encouraging worldwide adoption of sentinel lymph node biopsies for gynecologic malignancies. *Int J Gynecol Cancer* 2020;30:281-2.
72. Wedin M, Stålberg K, Marcickiewicz J, Ahlner E, Åkesson Å, Lindahl G, et al. Incidence of lymphedema in the lower limbs and lymphocyst formation within one year of surgery for

- endometrial cancer: A prospective longitudinal multicenter study. *Gynecol Oncol* 2020;159:201-208.
73. Dowdy SC, Borah BJ, Bakkum-Gamez JN, Kumar S, Weaver AL, McGree ME, et al. Factors predictive of postoperative morbidity and cost in patients with endometrial cancer. *Obstet Gynecol* 2012;120:1419-27.
 74. Koh W-J, Abu-Rustum NR, Bean S, Bradley K, Campos SM, Cho KR, et al. Uterine Neoplasms, Version 1.2018, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw* 2018;16:170-99.
 75. ASTEC study group, Kitchener H, Swart AMC, Qian Q, Amos C, Parmar MKB. Efficacy of systematic pelvic lymphadenectomy in endometrial cancer (MRC ASTEC trial): a randomised study. *Lancet* 2009;373:125-36.
 76. Todo Y, Kato H, Kaneuchi M, Watari H, Takeda M, Sakuragi N. Survival effect of para-aortic lymphadenectomy in endometrial cancer (SEPAL study): a retrospective cohort analysis. *Lancet* 2010;375:1165-72.
 77. Creutzberg CL, van Putten WL, Koper PC, Lybeert ML, Jobsen JJ, Wárlám-Rodenhuis CC, et al. Surgery and postoperative radiotherapy versus surgery alone for patients with stage-1 endometrial carcinoma: multicentre randomised trial. PORTEC Study Group. *Post Operative Radiation Therapy in Endometrial Carcinoma*. *Lancet* 2000;355:1404-11.
 78. Keys HM, Roberts JA, Brunetto VL, Zaino RJ, Spirtos NM, Bloss JD, et al. A phase III trial of surgery with or without adjunctive external pelvic radiation therapy in intermediate risk endometrial adenocarcinoma: a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol* 2004;92:744-51.
 79. Kitchener H. Management of endometrial cancer. *Eur J Surg Oncol* 2006;32:838-43.
 80. Creutzberg CL. GOG-99: ending the controversy regarding pelvic radiotherapy for endometrial carcinoma? *Gynecol Oncol* 2004;92:740-3.
 81. Cragun JM, Havrilesky LJ, Calingaert B, Synan I, Secord AA, Soper JT, et al. Retrospective analysis of selective lymphadenectomy in apparent early-stage endometrial cancer. *J Clin Oncol* 2005;23:3668-75.

82. Podratz KC, Mariani A, Webb MJ. Staging and therapeutic value of lymphadenectomy in endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 1998;70:163-4.
83. Straughn JM, Huh WK, Kelly FJ, Leath CA, Kleinberg MJ, Hyde J, et al. Conservative management of stage I endometrial carcinoma after surgical staging. *Gynecol Oncol* 2002;84:194-200.
84. Mariani A, Webb MJ, Galli L, Podratz KC. Potential therapeutic role of para-aortic lymphadenectomy in node-positive endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 2000;76:348-56.
85. Bristow RE, Zahurak ML, Alexander CJ, Zellars RC, Montz FJ. FIGO stage IIIC endometrial carcinoma: resection of macroscopic nodal disease and other determinants of survival. *Int J Gynecol Cancer* 2003;13:664-72.
86. Rossi EC, Kowalski LD, Scalici J, Cantrell L, Schuler K, Hanna RK, et al. A comparison of sentinel lymph node biopsy to lymphadenectomy for endometrial cancer staging (FIRES trial): a multicentre, prospective, cohort study. *Lancet Oncol* 2017;18:384-92.
87. Soliman PT, Westin SN, Dioun S, Sun CC, Euscher E, Munsell MF, et al. A prospective validation study of sentinel lymph node mapping for high-risk endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 2017;146:234-9.
88. Ballester M, Dubernard G, Lécuru F, Heitz D, Mathevet P, Marret H, et al. Detection rate and diagnostic accuracy of sentinel-node biopsy in early stage endometrial cancer: a prospective multicentre study (SENTI-ENDO). *Lancet Oncol* 2011;12:469-76.
89. Abu-Rustum NR, Gomez JD, Alektiar KM, Soslow RA, Hensley ML, Leitao MM, et al. The incidence of isolated paraaortic nodal metastasis in surgically staged endometrial cancer patients with negative pelvic lymph nodes. *Gynecol Oncol* 2009;115:236-8.
90. McMeekin DS, Lashbrook D, Gold M, Johnson G, Walker JL, Mannel R. Analysis of FIGO Stage IIIc endometrial cancer patients. *Gynecol Oncol* 2001;81:273-8.
91. Mariani A, Webb MJ, Keeney GL, Haddock MG, Calori G, Podratz KC. Low-risk corpus cancer: is lymphadenectomy or radiotherapy necessary? *Am J Obstet Gynecol* 2000;182:1506-19.
92. Watari H, Katayama H, Shibata T, Ushijima K, Satoh T, Onda T, et al. Phase III trial to confirm the superiority of pelvic and para-aortic lymphadenectomy to pelvic

- lymphadenectomy alone for endometrial cancer: Japan Clinical Oncology Group Study 1412 (SEPAL-P3). *Jpn J Clin Oncol* 2017;47:986-90.
93. Kumar S, Podratz KC, Bakkum-Gamez JN, Dowdy SC, Weaver AL, McGree ME, et al. Prospective assessment of the prevalence of pelvic, paraaortic and high paraaortic lymph node metastasis in endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 2014;132:38-43.
 94. Mariani A, Dowdy SC, Keeney GL, Long HJ, Lesnick TG, Podratz KC. High-risk endometrial cancer subgroups: candidates for target-based adjuvant therapy. *Gynecol Oncol* 2004;95:120-6.
 95. Chan JK, Cheung MK, Huh WK, Osann K, Husain A, Teng NN, et al. Therapeutic role of lymph node resection in endometrioid corpus cancer: a study of 12,333 patients. *Cancer* 2006;107:1823-30.
 96. Mahdi H, Kumar S, Al-Wahab Z, Ali-Fehmi R, Munkarah AR. Prognostic impact of lymphadenectomy in uterine serous cancer. *BJOG* 2013;120:384-91.
 97. Bogani G, Dowdy SC, Cliby WA, Ghezzi F, Rossetti D, Mariani A. Role of pelvic and para-aortic lymphadenectomy in endometrial cancer: current evidence. *J Obstet Gynaecol Res* 2014;40:301-11.
 98. Epstein E, Blomqvist L. Imaging in endometrial cancer. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2014;28:721-39.
 99. Fischerova D, Cibula D. Ultrasound in gynecological cancer: is it time for re-evaluation of its uses? *Curr Oncol Rep* 2015;17:28.
 100. Haldorsen IS, Salvesen HB. What Is the Best Preoperative Imaging for Endometrial Cancer? *Curr Oncol Rep* 2016;18:25.
 101. Antonsen SL, Jensen LN, Loft A, Berthelsen AK, Costa J, Tabor A, et al. MRI, PET/CT and ultrasound in the preoperative staging of endometrial cancer - a multicenter prospective comparative study. *Gynecol Oncol* 2013;128:300-8.
 102. Andreano A, Rechichi G, Rebora P, Sironi S, Valsecchi MG, Galimberti S. MR diffusion imaging for preoperative staging of myometrial invasion in patients with endometrial cancer: a systematic review and meta-analysis. *Eur Radiol* 2014;24:1327-38.

103. Kim SH, Kim HD, Song YS, Kang SB, Lee HP. Detection of deep myometrial invasion in endometrial carcinoma: comparison of transvaginal ultrasound, CT, and MRI. *J Comput Assist Tomogr* 1995;19:766-72.
104. Fleischer AC, Dudley BS, Entman SS, Baxter JW, Kalemeris GC, James AE. Myometrial invasion by endometrial carcinoma: sonographic assessment. *Radiology* 1987;162:307-10.
105. Fleischer A, Manning F, Jeanty P, Romero R. *Ecografía en Obstetricia y Ginecología*. Edición original. España: Marban libros; 2004.
106. Timmerman D, Valentin L, Bourne TH, Collins WP, Verrelst H, Vergote I, et al. Terms, definitions and measurements to describe the sonographic features of adnexal tumors: a consensus opinion from the International Ovarian Tumor Analysis (IOTA) Group. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2000;16):500-5.
107. Leone FPG, Timmerman D, Bourne T, Valentin L, Epstein E, Goldstein SR, et al. Terms, definitions and measurements to describe the sonographic features of the endometrium and intrauterine lesions: a consensus opinion from the International Endometrial Tumor Analysis (IETA) group. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2010;35:103-12.
108. Alcázar JL, Jurado M. Three-dimensional ultrasound for assessing women with gynecological cancer: a systematic review. *Gynecol Oncol* 2011;120:340-6.
109. Tanos V, Lingwood L, Balami S. Junctional Zone Endometrium Morphological Characteristics and Functionality: Review of the Literature. *Gynecol Obstet Invest* 2020; 85:107-117.
110. Epstein E, Van Holsbeke C, Mascilini F, Måsbäck A, Kannisto P, Ameye L, et al. Gray-scale and color Doppler ultrasound characteristics of endometrial cancer in relation to stage, grade and tumor size. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2011;38:586-93.
111. Epstein E, Skoog L, Isberg P-E, De Smet F, De Moor B, Olofsson P-A, et al. An algorithm including results of gray-scale and power Doppler ultrasound examination to predict endometrial malignancy in women with postmenopausal bleeding. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2002;20:370-6.

112. Epstein E, Valentin L. Gray-scale ultrasound morphology in the presence or absence of intrauterine fluid and vascularity as assessed by color Doppler for discrimination between benign and malignant endometrium in women with postmenopausal bleeding. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2006;28:89-95.
113. Opolskiene G, Sladkevicius P, Jokubkiene L, Valentin L. Three-dimensional ultrasound imaging for discrimination between benign and malignant endometrium in women with postmenopausal bleeding and sonographic endometrial thickness of at least 4.5 mm. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2010;35:94-102.
114. Sheikh M, Sawhney S, Khurana A, Al-Yatama M. Alteration of sonographic texture of the endometrium in post-menopausal bleeding. A guide to further management. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2000;79:1006-10.
115. Hulka CA, Hall DA, McCarthy K, Simeone JF. Endometrial polyps, hyperplasia, and carcinoma in postmenopausal women: differentiation with endovaginal sonography. *Radiology* 1994;191:755-8.
116. Granberg S, Wikland M, Karlsson B, Norström A, Friberg LG. Endometrial thickness as measured by endovaginal ultrasonography for identifying endometrial abnormality. *Am J Obstet Gynecol* 1991;164:47-52.
117. Goldstein SR, Nachtigall M, Snyder JR, Nachtigall L. Endometrial assessment by vaginal ultrasonography before endometrial sampling in patients with postmenopausal bleeding. *Am J Obstet Gynecol* 1990;163:119-23.
118. Osmers R, Völksen M, Schauer A. Vaginosonography for early detection of endometrial carcinoma? *Lancet* 1990;335:1569-71.
119. Fleischer AC, Kalemeris GC, Machin JE, Entman SS, James AE. Sonographic depiction of normal and abnormal endometrium with histopathologic correlation. *J Ultrasound Med* 1986;5:445-52.
120. Timmermans A, Opmeer BC, Khan KS, Bachmann LM, Epstein E, Clark TJ, et al. Endometrial thickness measurement for detecting endometrial cancer in women with postmenopausal bleeding: a systematic review and meta-analysis. *Obstet Gynecol* 2010;116:160-7.

121. Van den Bosch T, Ameye L, Van Schoubroeck D, Bourne T, Timmerman D. Intra-cavitary uterine pathology in women with abnormal uterine bleeding: a prospective study of 1220 women. *Facts Views Vis Obgyn* 2015;7:17-24.
122. Van den Bosch T, Verbakel JY, Valentin L, Wynants L, De Cock B, Pascual MA, et al. Typical ultrasound features of various endometrial pathology described using the International Endometrial Tumor Analysis (IETA) terminology in women with abnormal uterine bleeding. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2020; doi: 10.1002/uog.22109. Online ahead of print.
123. Epstein E, Fischerova D, Valentin L, Testa AC, Franchi D, Sladkevicius P, et al. Ultrasound characteristics of endometrial cancer as defined by International Endometrial Tumor Analysis (IETA) consensus nomenclature: prospective multicenter study. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2018;51:818-28.
124. Salm R. Mucin production of normal and abnormal endometrium. *Arch Pathol.* 1962;73:30-9.
125. Sawicki V, Spiewankiewicz B, Stelmachów J, Cendrowski K. Color Doppler assessment of blood flow in endometrial cancer. *Eur J Gynaecol Oncol* 2005;26:279-84.
126. Testa AC, Ciampelli M, Mastromarino C, Lopez R, Zannoni G, Ferrandina G, et al. Intratumoral color Doppler analysis in endometrial carcinoma: is it clinically useful? *Gynecol Oncol* 2003;88:298-303.
127. Testa AC, Van Holsbeke C, Mascilini F, Timmerman D. Dynamic and interactive gynecological ultrasound examination. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2009;34:225-9.
128. Ghezzi F, Raio L, Cromi A, Duwe DG, Beretta P, Buttarelli M, et al. «Kissing ovaries»: a sonographic sign of moderate to severe endometriosis. *Fertil Steril* 2005;83:143-7.
129. Savelli L, Ghi T, De Iaco P, Ceccaroni M, Venturoli S, Cacciatore B. Paraovarian/paratubal cysts: comparison of transvaginal sonographic and pathological findings to establish diagnostic criteria. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2006;28:330-4.
130. Timor-Tritsch IE, Lerner JP, Monteagudo A, Murphy KE, Heller DS. Transvaginal sonographic markers of tubal inflammatory disease. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1998;12:56-66.

131. Molander P, Sjöberg J, Paavonen J, Cacciatore B. Transvaginal power Doppler findings in laparoscopically proven acute pelvic inflammatory disease. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2001;17:233-8.
132. Green RW, Valentin L, Alcazar JL, Chiappa V, Erdodi B, Franchi D, et al. Endometrial cancer off-line staging using two-dimensional transvaginal ultrasound and three-dimensional volume contrast imaging: Intermethod agreement, interrater reliability and diagnostic accuracy. *Gynecol Oncol* 2018;150:438-45.
133. Rodríguez-Mías N, **Cubo-Abert M**, Fernandez-Oliva A, Poza-Barrasus JL, Gil Moreno A. Abdominal Ultrasound Assessment During Operative Hysteroscopy: A Case Series. *Journal of Gynecologic Surgery* 2017;34:95-8.
134. Alcázar JL, Galván R, Albela S, Martínez S, Pahisa J, Jurado M, et al. Assessing myometrial infiltration by endometrial cancer: uterine virtual navigation with three-dimensional US. *Radiology* 2009;250:776-83.
135. Eriksson LSE, Lindqvist PG, Flöter Rådestad A, Dueholm M, Fischerova D, Franchi D, et al. Transvaginal ultrasound assessment of myometrial and cervical stromal invasion in women with endometrial cancer: interobserver reproducibility among ultrasound experts and gynecologists. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2015;45:476-82.
136. Verbakel JY, Mascilini F, Wynants L, Fischerova D, Testa AC, Franchi D, et al. Validation of ultrasound strategies to assess tumor extension and to predict high-risk endometrial cancer in women from the prospective IETA (International Endometrial Tumor Analysis)-4 cohort. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2020;55:115-24.
137. Mascilini F, Testa AC, Van Holsbeke C, Ameye L, Timmerman D, Epstein E. Evaluating myometrial and cervical invasion in women with endometrial cancer: comparing subjective assessment with objective measurement techniques. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2013;42:353-8.
138. Alcazar JL, Pineda L, Martínez-Astorquiza Corral T, Orozco R, Utrilla-Layna J, Juez L, et al. Transvaginal/transrectal ultrasound for assessing myometrial invasion in endometrial cancer: a comparison of six different approaches. *J Gynecol Oncol* 2015;26:201-7.

139. Basaran D, Salman MC, Boyraz G, Akata D, Ozmen M, Usubutun A, et al. Intraoperative Ex Vivo High-Resolution Sonography: A Novel Technique for the Assessment of Myometrial Invasion in Endometrial Cancer. *Int J Gynecol Cancer* 2015;25:1639-44.
140. Gordon AN, Fleischer AC, Reed GW. Depth of myometrial invasion in endometrial cancer: preoperative assessment by transvaginal ultrasonography. *Gynecol Oncol* 1990;39:321-7.
141. Karlsson B, Norström A, Granberg S, Wikland M. The use of endovaginal ultrasound to diagnose invasion of endometrial carcinoma. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1992;2:35-9.
142. Obata A, Akamatsu N, Sekiba K. Ultrasound estimation of myometrial invasion of endometrial cancer by intrauterine radial scanning. *J Clin Ultrasound* 1985;13:397-404.
143. Alcazar JL, Galvan 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*. enero de 2009;200:44.e1-6. doi: 10.1016/j.ajog.2008.08.027.
144. Van Holsbeke C, Ameye L, Testa AC, Mascilini F, Lindqvist P, Fischerova D, et al. Development and external validation of new ultrasound-based mathematical models for preoperative prediction of high-risk endometrial cancer. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2014;43:586-95.
145. Eriksson LSE, Epstein E, Testa AC, Fischerova D, Valentin L, Sladkevicius P, et al. An ultrasound-based risk model to predict lymph node metastases before surgery in women with endometrial cancer: a model development study. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2019;56: 443-452.
146. Nougaret S, Horta M, Sala E, Lakhman Y, Thomassin-Naggara I, Kido A, et al. Endometrial Cancer MRI staging: Updated Guidelines of the European Society of Urogenital Radiology. *Eur Radiol* 2019;29:792-805.
147. Alcázar JL, Gastón B, Navarro B, Salas R, Aranda J, Guerriero S. Transvaginal ultrasound versus magnetic resonance imaging for preoperative assessment of myometrial infiltration in patients with endometrial cancer: a systematic review and meta-analysis. *J Gynecol Oncol* 2017;28):e86. doi: 10.3802/jgo.2017.28.e86.

148. Bourgioti C, Chatoupis K, Tzavara C, Antoniou A, Rodolakis A, Mouloupoulos LA. Predictive ability of maximal tumor diameter on MRI for high-risk endometrial cancer. *Abdom Radiol (NY)* 2016;41:2484-95.
149. Xu G, Wang D, Ling X, Lu H, Lin R, Shi Y, et al. Diagnostic Value of Assessment of Cervical Involvement in Early-Stage Endometrial Adenocarcinoma: Comparison of Magnetic Resonance Imaging (MRI) Versus Hysteroscopy. *Med Sci Monit* 2018;24:7952-7.
150. Alcazar JL, Dominguez-Piriz J, Juez L, Caparros M, Jurado M. Intraoperative Gross Examination and Intraoperative Frozen Section in Patients With Endometrial Cancer for Detecting Deep Myometrial Invasion: A Systematic Review and Meta-analysis. *Int J Gynecol Cancer* 2016;26:407-15.
151. Karataşlı V, Çakır İ, Şahin H, Ayaz D, Sancı M. Can preoperative magnetic resonance imaging replace intraoperative frozen sectioning in the evaluation of myometrial invasion for early-stage endometrial carcinoma? *Ginekol Pol* 2019;90:128-33.
152. Van den Bosch T, Dueholm M, Leone FPG, Valentin L, Rasmussen CK, Votino A, et al. Terms, definitions and measurements to describe sonographic features of myometrium and uterine masses: a consensus opinion from the Morphological Uterus Sonographic Assessment (MUSA) group. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2015;46:284-98.
153. Bossuyt PM, Reitsma JB, Bruns DE, Gatsonis CA, Glasziou PP, Irwig L, et al. STARD 2015: an updated list of essential items for reporting diagnostic accuracy studies. *BMJ* 2015; 61:1446-52.
154. Brennan P, Silman A. Statistical methods for assessing observer variability in clinical measures. *BMJ* 1992;304:1491-4.
155. R Bender, S Lange, G Freitag, H J Trampisch. Variation of Sensitivity, Specificity, Likelihood Ratios and Predictive Values With Disease Prevalence by H. Brenner and O. Gefeller, *Statistics in Medicine*, 16, 981-991 (1997). *Stat Med* 1998;17:946-8.
156. Silva Fuente-Alba C, Molina Villagra M. Likelihood ratio (razón de verosimilitud): definición y aplicación en Radiología. *RAR* 2017;81:204-8.
157. Wasserstein RL, Lazar NA. The ASA Statement on p-Values: Context, Process, and Purpose. *The American Statistician* 2016;70:129-33.

158. Tanha K, Mohammadi N, Janani L. P-value: What is and what is not. *Med J Islam Repub Iran* 2017;31:65.
159. Rizzo S, Femia M, Buscarino V, Franchi D, Garbi A, Zanagnolo V, et al. Endometrial cancer: an overview of novelties in treatment and related imaging keypoints for local staging. *Cancer Imaging* 2018;18:45.
160. Yahata T, Aoki Y, Tanaka K. Prediction of myometrial invasion in patients with endometrial carcinoma: comparison of magnetic resonance imaging, transvaginal ultrasonography, and gross visual inspection. *Eur J Gynaecol Oncol* 2007;28:193-5.
161. Alcázar JL, Orozco R, Martinez-Astorquiza Corral T, Juez L, Utrilla-Layna J, Mínguez JA, et al. Transvaginal ultrasound for preoperative assessment of myometrial invasion in patients with endometrial cancer: a systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2015;46:405-13.
162. Faria SC, Devine CE, Rao B, Sagebiel T, Bhosale P. Imaging and Staging of Endometrial Cancer. *Semin Ultrasound CT MR* 2019;40:287-94.
163. Lin MY, Dobrotwir A, McNally O, Abu-Rustum NR, Narayan K. Role of imaging in the routine management of endometrial cancer. *Int J Gynaecol Obstet* 2018;143:109-17.
164. Lehtovirta P, Cacciatore B, Wahlström T, Ylöstalo P. Ultrasonic assessment of endometrial cancer invasion. *J Clin Ultrasound* 1987;15:519-24.
165. Ylöstalo PR. Ultrasonography of endometrium. *Ann Med* 1990;22:105-8.
166. Cruickshank DJ, Randall JM, Miller ID. Vaginal endosonography in endometrial cancer. *Lancet* 1989;1:445-6.
167. Cacciatore B, Lehtovirta P, Wahlström T, Ylänen K, Ylöstalo P. Contribution of vaginal scanning to sonographic evaluation of endometrial cancer invasion. *Acta Oncol* 1989;28:585-8.
168. Savelli L, Ceccarini M, Ludovisi M, Fruscella E, De Iaco PA, Salizzoni E, et al. Preoperative local staging of endometrial cancer: transvaginal sonography vs. magnetic resonance imaging. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2008;31:560-6.

169. Akbayir O, Corbacioglu A, Numanoglu C, Guleroglu FY, Ulker V, Akyol A, et al. Preoperative assessment of myometrial and cervical invasion in endometrial carcinoma by transvaginal ultrasound. *Gynecol Oncol* 2011;122:600-3.
170. Fishman A, Altaras M, Bernheim J, Cohen I, Beyth Y, Tepper R. The value of transvaginal sonography in the preoperative assessment of myometrial invasion in high and low grade endometrial cancer and in comparison to frozen section in grade 1 disease. *Eur J Gynaecol Oncol* 2000;21:128-30.
171. Cicinelli E, Marinaccio M, Barba B, Tinelli R, Colafiglio G, Pedote P, et al. Reliability of diagnostic fluid hysteroscopy in the assessment of cervical invasion by endometrial carcinoma: a comparative study with transvaginal sonography and MRI. *Gynecol Oncol* 2008;111:55-61.
172. Ørtoft G, Dueholm M, Mathiesen O, Hansen ES, Lundorf E, Møller C, et al. Preoperative staging of endometrial cancer using TVS, MRI, and hysteroscopy. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2013;92:536-45.
173. Sawicki W, Spiewankiewicz B, Stelmachów J, Cendrowski K. The value of ultrasonography in preoperative assessment of selected prognostic factors in endometrial cancer. *Eur J Gynaecol Oncol* 2003;24:293-8.
174. Celik C, Ozdemir S, Kiresi D, Emlik D, Tazegül A, Esen H. Evaluation of cervical involvement in endometrial cancer by transvaginal sonography, magnetic resonance imaging and frozen section. *J Obstet Gynaecol* 2010;30:302-7.
175. Ozdemir S, Celik C, Emlik D, Kiresi D, Esen H. Assessment of myometrial invasion in endometrial cancer by transvaginal sonography, Doppler ultrasonography, magnetic resonance imaging and frozen section. *Int J Gynecol Cancer* 2009;19):1085-90.
176. Szánthó A, Szabó I, Csapó ZS, Balega J, Demeter A, Papp Z. Assessment of myometrial and cervical invasion of endometrial cancer by transvaginal sonography. *Eur J Gynaecol Oncol* 2001;22:209-12.
177. Ruangvutilert P, Sutantawibul A, Sunsaneevithayakul P, Boriboonthirunsarn D, Chuenchom T. Accuracy of transvaginal ultrasound for the evaluation of myometrial invasion in endometrial carcinoma. *J Med Assoc Thai* 2004;87:47-52.

178. Khalifa MA, Atri M, Klein ME, Ghatak S, Murugan P. Adenomyosis As a Confounder to Accurate Endometrial Cancer Staging. *Semin Ultrasound CT MR* 2019;40:358-63.
179. Cacciatore B, Lehtovirta P, Wahlström T, Ylöstalo P. Preoperative sonographic evaluation of endometrial cancer. *Am J Obstet Gynecol* 1989;160:133-7.
180. Alcázar JL, Pérez L, Güell O, Haro N, Manzour N, Chacon E, et al. Diagnostic Performance of Transvaginal Ultrasound for Detecting Cervical Invasion In Women With Endometrial Carcinoma: A Systematic Review and Meta-analysis. *J Ultrasound Med* 2019;38:179-89.
181. Fotopoulou C, Sehouli J, Schefold JC, Wolf C, Denkert C, Lichtenegger W, et al. Preoperative transvaginal ultrasound (TVS) in the description of pelvic tumor spread in endometrial cancer: results of a prospective study. *Anticancer Res* 2008;28:2453-8.
182. Yan BC, Li Y, Ma FH, Zhang GF, Feng F, Sun MH, et al. Radiologists with MRI-based radiomics aids to predict the pelvic lymph node metastasis in endometrial cancer: a multicenter study. *Eur Radiol* 2020; doi: 10.1007/s00330-020-07099-8. Online ahead of print.
183. Das SK, Niu XK, Wang JL, Zeng LC, Wang WX, Bhetuwal A, et al. Usefulness of DWI in preoperative assessment of deep myometrial invasion in patients with endometrial carcinoma: a systematic review and meta-analysis. *Cancer Imaging* 2014;14:32.
184. Haldorsen IS, Husby JA, Werner HMJ, Magnussen IJ, Rørvik J, Helland H, et al. Standard 1.5-T MRI of endometrial carcinomas: modest agreement between radiologists. *Eur Radiol* 2012;22:1601-11.
185. Yang T, Tian S, Li Y, Tian X, Wang W, Zhao J, et al. Magnetic Resonance Imaging (MRI) and Three-Dimensional Transvaginal Ultrasonography Scanning for Preoperative Assessment of High Risk in Women with Endometrial Cancer. *Med Sci Monit* 2019;25:2024-31.
186. Yildirim N, Saatli B, Kose S, Sancar C, Ulukus C, Koyuncuoglu M, et al. Predictability of myometrial, lower uterine segment and cervical invasion with 3D transvaginal ultrasonography and magnetic resonance imaging in endometrial cancer patients: a prospective cohort study. *Med Ultrason* 2018;20:348-54.

187. Mahdi H, Munkarah AR, Ali-Fehmi R, Woessner J, Shah SN, Moslemi-Kebria M. Tumor size is an independent predictor of lymph node metastasis and survival in early stage endometrioid endometrial cancer. *Arch Gynecol Obstet* 2015;292:183-90.
188. Bonatti M, Pedrinolla B, Cybulski AJ, Lombardo F, Negri G, Messini S, et al. Prediction of histological grade of endometrial cancer by means of MRI. *Eur J Radiol* 2018;103:44-50.
189. Yan B, Zhao T, Liang X, Niu C, Ding C. Can the apparent diffusion coefficient differentiate the grade of endometrioid adenocarcinoma and the histological subtype of endometrial cancer? *Acta Radiol* 2018;59:363-70.
190. Huang Y-L, Ueng S-H, Chen K, Huang Y-T, Lu H-Y, Ng K-K, et al. Utility of diffusion-weighted and contrast-enhanced magnetic resonance imaging in diagnosing and differentiating between high- and low-grade uterine endometrial stromal sarcoma. *Cancer Imaging* 2019;19:63.
191. Bogani G, Gostout BS, Dowdy SC, Multinu F, Casarin J, Cliby WA, et al. Clinical Utility of Preoperative Computed Tomography in Patients With Endometrial Cancer. *Int J Gynecol Cancer* 2017;27:1685-93.
192. Kuwahara R, Kido A, Yajima R, Nishio N, Nakao K, Kurata Y, et al. Microcystic, Elongated and Fragmented Pattern Invasion Can Adversely Influence Preoperative Staging for Low-grade Endometrial Carcinoma. *Magn Reson Med Sci* 2020; doi: 10.2463/mrms.mp.2019-0153. Online ahead of print.
193. Quick CM, May T, Horowitz NS, Nucci MR. Low-grade, low-stage endometrioid endometrial adenocarcinoma: a clinicopathologic analysis of 324 cases focusing on frequency and pattern of myoinvasion. *Int J Gynecol Pathol* 2012;31:337-43.
194. Prodromidou A, Vorgias G, Bakogiannis K, Kalinoglou N, Iavazzo C. MELF pattern of myometrial invasion and role in possible endometrial cancer diagnostic pathway: A systematic review of the literature. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2018;230:147-52.
195. Campoy I, Lanau L, Altadill T, Sequeiros T, Cabrera S, **Cubo-Abert M**, et al. Exosome-like vesicles in uterine aspirates: a comparison of ultracentrifugation-based isolation protocols. *J Transl Med* 2016;14:180.

196. Amor F, Vaccaro H, Alcázar JL, León M, Craig JM, Martínez J. Gynecologic imaging reporting and data system: a new proposal for classifying adnexal masses on the basis of sonographic findings. *J Ultrasound Med* 2009;28:285-91.

- ANEXO I: Informe del comité ético de investigación



Pg. Vall d'Hebron, 119-129
08035 Barcelona
Tel. 93 489 38 91
Fax 93 489 41 80
celc@vhir.org

ID-RTF080

INFORME DEL COMITÉ ÉTICO DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA Y COMISIÓN DE PROYECTOS DE INVESTIGACIÓN DEL HOSPITAL UNIVERSITARI VALL D'HEBRON

Doña Inmaculada Fuentes Camps, Secretaria en funciones del Comité Ético de Investigación Clínica de l'Hospital Universitari Vall d'Hebron de Barcelona,

CERTIFICA

Que el Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital Universitario Vall d'Hebron, en el cual la Comisión de proyectos de investigación está integrada, se reunió en sesión ordinaria nº 220 el pasado 25 de abril de 2014 y evaluó el proyecto de investigación PR(AMI)86/2014 presentado con fecha 01/04/2014, titulado "*Utilidad de la ecografía ginecológica en dos y tres dimensiones en la estadificación prequirúrgica del cáncer de endometrio*" que tiene como investigador principal a la Dra. Montserrat Cubo Abert del Servicio de Ginecología de nuestro Centro.

Y que tras emitir un informe aprobado condicionado en dicha reunión y evaluar la documentación recibida posteriormente en respuesta a este informe

El resultado de la evaluación fue el siguiente:

DICTAMEN FAVORABLE

El Comité tanto en su composición como en los PNT cumple con las normas de BPC (CPMP/ICH/135/95) y con el Real Decreto 223/2004, y su composición actual es la siguiente:

Presidenta: Gallego Melcón, Soledad. Médico
Vicepresidente: Segarra Sarries, Joan. Abogado
Secretaria: Navarro Sebastián, Mireia. Química

Vocales: Armadans Gil, Lluís. Médico
Azpiroz Vidaur, Fernando. Médico
Corona Pérez-Cardona, Pablo. Médico
Cucurull Folguera, Esther. Médico Farmacóloga
Latorre Arteche, Francisco. Médico
De Torres Ramírez, Inés M. Médico
Fernández Liz, Eladio. Farmacéutico de Atención Primaria
Ferreira González, Ignacio. Médico
Fuentelsaz Gallego, Carmen. Diplomada Enfermería
Fuentes Camps, Inmaculada. Médico Farmacóloga
Guardia Massó, Jaume. Médico
Hortal Ibarra, Juan Carlos. Profesor de Universidad de Derecho
Montoro Ronsano, J. Bruno. Farmacéutico Hospital
Rodríguez Gallego, Alexis. Médico Farmacólogo
Sánchez Raya, Judith. Médico
Solé Orsola, Marta. Diplomada Enfermería
Suñé Martín, Pilar. Farmacéutica Hospital
Vargas Blasco, Víctor. Médico
Vilca Yengle, Luz M^a. Médico

En dicha reunión del Comité Ético de Investigación Clínica se cumplió el quórum preceptivo legalmente.

En el caso de que se evalúe algún proyecto del que un miembro sea investigador/colaborador, éste se ausentará de la reunión durante la discusión del proyecto.

Lo que firmo en Barcelona a 27 de junio de 2014

NOMBRE FUENTES
CAMPS INMACULADA
- NIF 46228895E



Firmado digitalmente por NOMBRE FUENTES
CAMPS INMACULADA - NIF 46228895E
El contenido electrónico anterior es válido.
certificado por FIRMAT 3.0 con CA,
serial=00000001, serialNumber=NOMBRE FUENTES CAMPS
INMACULADA - NIF 46228895E
Fecha: 2014.06.30 12:13:18 +0200

Dra. Inmaculada Fuentes Camps
Secretaria en funciones

- ANEXO II: Diploma de capacitación en ecografía obstétrico-ginecológica



ANEXO III Hoja de información y consentimiento informado

Hoja de Información a la paciente con cáncer de endometrio para participar en el proyecto de investigación

Proyecto de investigación titulado:

Estadificación del carcinoma de endometrio mediante ecografía en dos y tres dimensiones

Investigador principal: *Dra. Montserrat Cubo Abert*

Servicio: *Ginecología*

Objetivos:

Le solicitamos su participación en este proyecto de investigación sobre estadificación prequirúrgica del carcinoma de endometrio porque su médico sospecha que tiene esta enfermedad.

El cáncer de endometrio es una enfermedad que afecta al útero y que puede extenderse a los ovarios y a los ganglios pélvicos y aórticos, pero esta información no la sabemos hasta después de la cirugía de estadificación. Existen factores de riesgo de enfermedad metastásica que puede detectarse en la ecografía ginecológica y en la resonancia magnética. Estas pruebas de imagen, juntamente con el estudio de la biopsia del endometrio, permiten identificar pacientes de bajo riesgo de metástasis en las que puede evitarse la linfadenectomía (exéresis de ganglios pélvicos y aórticos), reduciendo así tanto el riesgo quirúrgico como el tiempo operatorio, sin influencia sobre tratamiento adyuvante posterior ni la supervivencia. Nuestro objetivo es conocer si la ecografía es igual a la resonancia magnética en la detección de factores pronósticos.

Actualmente se realiza una resonancia magnética para establecer la estadificación prequirúrgica y una ecografía ginecológica para caracterizar el útero y los ovarios, y tomar biometrías. Si acepta participar en este estudio, realizaríamos la ecografía de estadificación en el mismo momento de la ecografía ginecológica habitual. La única diferencia que usted notaría sería el tiempo que dura la ecografía: Una ecografía de estadificación a tiempo real y con estudio en tres dimensiones puede tener una duración de 20 minutos, en comparación con una ecografía sencilla que puede durar 5 minutos.

La ventaja de la ecografía de estadificación en comparación con la resonancia magnética es que es una prueba más corta, menos molesta, más accesible, factible en pacientes con claustrofobia y en países con bajos recursos económicos.

Beneficios de participar en el estudio:

En la participación en este estudio no obtendrá un beneficio directo. Se seguirá el protocolo asistencial habitual y usted no saldrá perjudicada por participar en el estudio. Sin embargo, la incorporación de la ecografía de estadificación en la práctica clínica habitual podría beneficiar en un futuro a otros pacientes que sufren la enfermedad y contribuir a un mejor conocimiento, diagnóstico y tratamiento de la misma.

Procedimientos del estudio:

Se procederá a realizar una ecografía ginecológica más completa. La única diferencia que usted notará es el tiempo de la ecografía de aproximadamente 20 minutos, en comparación con otras ecografías que se haya podido realizar, que son más cortas. Se realizará una ecografía a tiempo real y una ecografía en tres dimensiones en casos que así lo precisen.

Molestias y posibles riesgos derivados de su participación en el estudio:

No notará más molestias o riesgos al participar en este estudio. La ecografía se la realizaremos igualmente porque forma parte de la práctica clínica habitual. Será una ecografía más larga si usted da el consentimiento para participar en el estudio porque estudiaremos más extensamente el tumor tanto en dos dimensiones como en tres dimensiones.

Protección de datos personales:

De acuerdo con la normativa vigente europea y nacional de Protección de Datos de Carácter Personal, los datos personales que se obtengan serán los necesarios para cubrir los fines del estudio.

En ninguno de los informes del estudio aparecerá su nombre. Los datos recogidos para el estudio estarán identificados mediante un código, de manera que no incluya información que pueda identificarle, y sólo su médico del estudio/colaboradores podrá relacionar dichos datos con usted y con su historia clínica. Por lo tanto, su identidad no será revelada a persona alguna salvo excepciones en caso de urgencia médica o requerimiento legal.

El acceso a dicha información quedará restringido al personal del equipo liderado por la Dra. Cubo, designado al efecto o a otro personal autorizado que estará obligado a mantener la confidencialidad de la información.

De acuerdo con la legislación vigente, tiene derecho a ser informado de los datos relevantes para su salud que se obtengan en el curso del estudio. Esta información se le comunicará si lo desea; en el caso de que prefiera no ser informado, su decisión se respetará.

Se adoptarán las medidas pertinentes para garantizar la protección de su privacidad y no se permitirá que sus datos se crucen con otras bases de datos que pudieran permitir su identificación.

Participación voluntaria y derecho de revocación del consentimiento:

Debe saber que su participación en este estudio es voluntaria y que puede decidir no participar o cambiar su decisión y retirar el consentimiento en cualquier momento, sin que por ello se altere la relación con su médico ni se produzca perjuicio alguno en su tratamiento.

Si necesita más información sobre este estudio puede contactar con el investigador responsable, la Dra. Montserrat Cubo del Servicio de Ginecología Tel. 934893123.

Modelo de consentimiento informado

Título del estudio:
Estadificación del carcinoma de endometrio mediante ecografía en dos y tres dimensiones

Yo _____

He leído la hoja de información que se me ha entregado.
He podido hacer preguntas sobre el estudio.
He hablado con: _____

Comprendo que mi participación es voluntaria.
Comprendo que puedo retirarme del estudio:

1. Cuando quiera
2. Sin tener que dar explicaciones
3. Sin que esto repercuta en mis cuidados médicos

Presto libremente mi conformidad para participar en el estudio.
Accedo a que los médicos responsables de este estudio me contacten en el futuro en caso de que se estime oportuno para añadir nuevos datos a los recogidos: Si No

Fecha y firma del participante _____ Fecha y firma del investigador _____

APARTADO PARA LA DENEGACIÓN O REVOCACION DEL CONSENTIMIENTO INFORMADO (FIRMA DEL PACIENTE Y/O FAMILIAR/REPRESENTANTE)

Yo,.....o el familiar/representante (si procede)..... del paciente (nombre del paciente)..... deniego/revoco el consentimiento de participación en el estudio, arriba firmado.

Esta revocación de consentimiento informado supone que desde la fecha en la que se firma el mismo no se podrá recoger más datos médicos sin que esto perjudique a la conservación de los datos resultantes de las investigaciones que se hubiesen realizado con carácter previo.

Fecha de la denegación/revocación.....

Firma:

ANEXO IV Hoja de recogida de datos

HOJA DE RECOGIDA DE DATOS	
Número de codificación:	Fecha de la ETV:
Fecha de nacimiento:	Fecha de la RM:
	Fecha de la cirugía:
Biopsia preoperatoria	
Tipo histológico:	1 endometrioide, 2 células claras, 3 seroso papilar, 4 carcinosarcoma, 5 adenoescamoso, 6 mixto 1+2, 7 indiferenciado, 8 endometrioide + adenoacantoma, 9 desdiferenciado
Grado histológico:	1 – 2 - 3
Ecografía ginecológica	
Posición uterina	1 AVF, 2 MEDIA, 3 RVF
Presencia de miomas	0 NO, 1 ANT, 2 FUND, 3 POST, 4 DCHO, 5 IZQ, 6 CÉRVIX
Diámetros uterinos (mm)	L x AP x T
Volumen uterino (cc)	
Diámetros del tumor (mm)	L x AP x T
Volumen tumoral (cc)	
SCORE color	1 AUSENTE, 2 ESCASO, 3 MODERADO, 4 ABUNDANTE
ECI-RADS	0 no valorable, 1 endometrio lineal, no se ve tumor; 2 claramente 1A; 3 probablemente 1A, 4 probablemente 1B, 5 Claramente 1B
Miometrio libre de tumor (a) (mm)	
Espesor miometrial (b) (mm)	
% Invasión $[1-(a/b)] \times 100$	%
Invasión miometrial	0 <50%, 1 >50%
Distancia hasta OCl (mm)	
Invasión estroma cervical	0=NO; 1=SI
Invasión serosa	0=NO; 1=SI
Invasión ovario	0 NO, 1 DERECHO, 2 IZQUIERDO, 3 BILATERAL
Estadio FIGO 2009	1:1A, 2:1B, 3:II, 4: IIIA, 5:IIIB, 6:IIIC1, 7:IIIC2, 8:IVA, 9:IVB

Resonancia magnética	
Diámetros uterinos (mm)	L x AP x T
Tamaño tumoral (mm)	L x AP x T
Invasión miometrial	0 <50%, 1>50%
Invasión estroma cervical	0=NO; 1=SI
Invasión serosa	0=NO; 1=SI
Invasión ovario	0 NO, 1 DERECHO, 2 IZQUIERDO, 3 BILATERAL
Estadio FIGO 2009	1:1A, 2:1B, 3:II, 4: IIIA, 5:IIIB, 6:IIIC1, 7:IIIC2, 8:IVA, 9:IVB
Estudio histopatológico definitivo (<i>Gold Standard</i>)	
Tipo histológico	1 endometriode, 2 celulas claras, 3 seroso, 4 carcinosarcoma, 5 adenoescamoso, 6 mixto 1+2, 7 indiferenciado, 8 endometriode + adenoacantoma, 9 desdiferenciado
Grado histológico	1 – 2 - 3
Tamaño tumoral (mm)	L x AP x T
MELF	0=NO; 1=SI
Invasión miometrial	0 <50%, 1>50%
Invasión estroma cervical	0=NO; 1=SI
Invasión serosa	0=NO; 1=SI
Invasión ovario	0 NO, 1 DERECHO, 2 IZQUIERDO, 3 BILATERAL
Estadio FIGO 2009	1:1A, 2:1B, 3:II, 4: IIIA, 5:IIIB, 6:IIIC1, 7:IIIC2, 8:IVA, 9:IVB
COMENTARIOS:	