



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>

TESIS DOCTORAL

**APORTACIÓN DE LA ECOGRAFÍA TRIDIMENSIONAL
EN EL DIAGNÓSTICO DEL CÁNCER DE ENDOMETRIO**



Autor:

Marta Simón Coll

Bajo la dirección de:

Profesor Ramón Carreras Collado

Dra. Betlem Graupera Nicolau

Programa de Doctorado en Ginecología y Obstetricia
Departamento de Pediatría, Obstetricia y ginecología y Medicina Preventiva
Facultad de Medicina Universidad Autònoma de Barcelona

2020

A mi madre Imma, que siempre ha estado a mi lado en los buenos y malos momentos siendo la gran impulsora de este trabajo.

A mi hijo Miguel, que con su sonrisa y su amor me ha dado la fuerza necesaria para llegar hasta aquí.

A mi padre Miguel, que estuvo presente en el inicio de este proyecto y a quien me habría gustado tener a mi lado para que pudiera haber visto el resultado.

AGRADECIMIENTOS

A la Dra. M^a Ángela Pascual Martínez, del Departamento de Obstetricia, Ginecología y Reproducción del Hospital Universitario Dexeus por haberme propuesto el tema de este trabajo y haberme guiado en su inicio.

A la Dra. Betlem Graupera Nicolau, del Departamento de Obstetricia, Ginecología y Reproducción del Hospital Universitario Dexeus que asumió el cambio de dirección de esta tesis con gran ilusión y responsabilidad. Gracias por sus consejos y por su tiempo en momentos tan difíciles como los vividos este año.

Al Profesor Ramón Carreras Collado, codirector de esta Tesis Doctoral, a quien agradezco su ayuda y disponibilidad. Gracias por enseñarme el significado y la esencia de la realización de este trabajo.

Al Dr. Pere N. Barri Ragué, director del Departamento de Obstetricia, Ginecología y Reproducción del Hospital Universitario Dexeus por su interés.

Al Sr. Nacho Rodríguez y a la Srta. Sandra García, por ayudarme a resolver todas mis dudas con los datos y resultados.

A mi cuñado Edmundo Sanz-Gadea Goncer, que con su gran talento ha realizado las ilustraciones de esta tesis.

A todos mis compañeros, especialmente a la Dra. Alicia Úbeda, Dr. Francesc Tresserra y Dr. Rafael Fábregas, que me han ayudado con sus consejos y su dedicación en la corrección de este trabajo.

A todos mis compañeros del servicio de Diagnóstico Ginecológico por la Imagen y en especial al Dr. Jean Laurent Browne, Dr. Guillermo Santandreu, Dra. Lourdes Hereter y a la Srta. Meritxell Vila, Ana Cristina Lloveras y Beatriz Valero.

A todas las enfermeras de ginecología del Hospital Universitario Dexeus, que comparten el día a día conmigo y han vivido la realización de este trabajo como si fuese suyo, dándome todo su apoyo.

A la Srta. Eva Salas, bibliotecaria, por ayudarme con la búsqueda bibliográfica.

A todas aquellas personas que de una manera u otra han colaborado en la realización de este trabajo, en especial a la Srta. Carol Poblete y al Sr. Xavier López.

A mis padres, Miguel e Imma, por darnos a mi hermana y a mí todas las facilidades para estudiar y guiarnos con sus consejos por el camino de la vida para que hoy seamos lo que somos y alcanzar así nuestros sueños y retos.

A mi hermana Elena, por estar siempre ahí.

A mi marido Ricardo, que ha sabido comprender la importancia de este trabajo y me ha brindado todo su apoyo, dando todo el amor y compañía a nuestro hijo para que no notase mi ausencia.

A la Srta. Kelly Vásquez, que ha cuidado de mi hijo Miguel desde que tenía pocos meses con gran cariño durante las innumerables horas que he dedicado a la realización de esta tesis y que no he podido estar a su lado, haciendo que mi ausencia fuese menos notoria.

ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN.....	3
1.1. CÁNCER DE ENDOMETRIO.....	3
1.2. RECUERDO ANATÓMICO DEL APARATO GENITAL FEMENINO.....	4
1.2.1. ANATOMÍA DEL ÚTERO.....	5
1.2.1.1. Aspecto macroscópico.....	5
1.2.1.2. Aspecto microscópico.....	8
1.2.2. ANATOMÍA DE LA VAGINA.....	9
1.2.2.1. Aspecto macroscópico.....	9
1.2.2.2. Aspecto microscópico.....	10
1.2.3. ANATOMÍA DE LAS TROMPAS UTERINAS.....	11
1.2.3.1. Aspecto macroscópico.....	11
1.2.3.2. Aspecto microscópico.....	12
1.2.4. ANATOMÍA DE LOS OVARIOS.....	12
1.2.4.1. Aspecto macroscópico.....	12
1.2.4.2. Aspecto microscópico.....	13
1.3. ETIOLOGÍA Y FACTORES DE RIESGO DEL CÁNCER DE ENDOMETRIO.....	14
1.4. TIPOS HISTOLÓGICOS.....	17
1.5. FACTORES PRONÓSTICOS.....	23
1.6. CRIBADO POBLACIONAL Y DETERMINACIÓN DE GRUPOS DE RIESGO.....	25
1.7. CLÍNICA.....	26
1.8. DIAGNÓSTICO.....	28
1.8.1. Anamnesis y exploración clínica.....	30
1.8.2. Ecografía transvaginal.....	30
1.8.3. Sonohisterografía.....	37
1.8.4. Estudio histológico.....	38
1.8.5. Histeroscopia.....	40

1.8.6. Citología.....	42
1.8.7. Biomarcadores.....	42
1.8.8. Resonancia magnética.....	43
1.8.9. Ecografía tridimensional.....	45
1.8.10. Otras pruebas diagnósticas.....	48
1.9. ESTADIFICACIÓN.....	49
1.10. TRATAMIENTO.....	52
1.10.1. TRATAMIENTO DEL CÁNCER DE ENDOMETRIO TIPO I.....	53
1.10.1.1. Generalidades.....	53
1.10.1.2. Tratamiento quirúrgico según estadio FIGO.....	55
1.10.1.3. Ganglio centinela.....	57
1.10.1.4. Tratamiento adyuvante según estadio FIGO.....	58
1.10.1.4.1. Factores de riesgo.....	58
1.10.1.4.2. Radioterapia.....	58
1.10.1.4.3. Quimioterapia.....	59
1.10.1.4.4. Hormonoterapia.....	60
1.10.1.5. Tratamiento de las recidivas.....	60
1.10.2. TRATAMIENTO DEL CÁNCER DE ENDOMETRIO TIPO II.....	61
1.10.2.1. Tratamiento quirúrgico según estadio FIGO.....	61
1.10.2.2. Tratamiento adyuvante según estadio FIGO.....	61
1.10.2.3. Tratamiento de las recidivas.....	62
1.10.3. TRATAMIENTO CONSERVADOR.....	62
1.11. SEGUIMIENTO.....	64
1.11.1. SEGUIMIENTO DEL CÁNCER DE ENDOMETRIO TIPO I DE RIESGO BAJO.....	64
1.11.2. SEGUIMIENTO DEL CÁNCER DE ENDOMETRIO TIPO I DE RIESGO INTERMEDIO-ALTO Y DE LOS TUMORES TIPO II.....	66
1.12. PREVENCIÓN.....	66

2. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS.....	71
2.1. JUSTIFICACIÓN DE LA CONVENIENCIA DE LLEVAR A CABO EL PROYECTO.....	71
2.2. HIPÓTESIS DE TRABAJO.....	73
2.3. OBJETIVOS.....	74
2.3.1. OBJETIVOS PRINCIPALES.....	74
2.3.2. OBJETIVOS SECUNDARIOS.....	74
3. MATERIAL Y MÉTODOS.....	77
3.1. POBLACIÓN A ESTUDIO.....	77
3.1.1. SELECCIÓN DE PACIENTES.....	78
3.1.2. CARACTERÍSTICAS DE LA POBLACIÓN ESTUDIADA.....	81
3.1.2.1. Variables estudiadas.....	81
3.1.2.2. Definición de las variables.....	82
3.2. EVALUACIÓN DE LA ECOGRAFÍA 3D.....	85
3.3. TÉCNICAS DIAGNÓSTICAS.....	86
3.3.1. UTILLAJE.....	86
3.3.1.1. Ecografía convencional y ecografía 3D.....	86
3.3.1.2. Resonancia magnética.....	88
3.3.1.3. Histeroscopia diagnóstica.....	88
3.3.2. TÉCNICA DE EXPLORACIÓN.....	91
3.3.2.1. Ecografía convencional 2D.....	91
3.3.2.2. Ecografía 3D.....	93
3.3.2.2.1. Adquisición de los datos.....	93
3.3.2.2.2. Almacenaje de volúmenes.....	96
3.3.2.2.3. Análisis de datos de volumen.....	96
3.3.2.3. Resonancia magnética.....	101
3.3.2.4. Histeroscopia diagnóstica.....	102
3.4. EVALUACIÓN DEL ENDOMETRIO Y DE LA CAVIDAD UTERINA.....	105

3.4.1. CRITERIOS DE NORMALIDAD Y DE SOSPECHA DE PATOLOGÍA ENDOMETRIAL BENIGNA.....	105
3.4.1.1. Criterios ecográficos.....	105
3.4.1.1.1. Valoración del endometrio cuantitativamente.....	105
3.4.1.1.2. Valoración del endometrio cualitativamente.....	106
3.4.1.1.3. Color y power Doppler.....	109
3.4.1.1.4. Patología benigna endometrial.....	111
3.4.1.2. Imagen normal en resonancia magnética.....	120
3.4.1.3. Criterios histeroscópicos.....	120
3.4.2. CRITERIOS DE SOSPECHA DE PATOLOGÍA ENDOMETRIAL MALIGNA.....	126
3.4.2.1. Criterios ecográficos.....	126
3.4.2.2. Criterios de la resonancia magnética.....	128
3.4.2.3. Criterios histeroscópicos.....	130
3.5. PROCESAMIENTO Y ANÁLISIS DE LOS DATOS ESTADÍSTICOS.....	132
4. RESULTADOS.....	137
4.1. RESULTADOS DEL DIAGNÓSTICO DE LA ECOGRAFÍA 3D.....	138
4.2. RESULTADOS DEL ESTUDIO HISTEROSCÓPICO.....	139
4.3. RESULTADOS DEL DIAGNÓSTICO HISTOLÓGICO.....	142
4.4. RESULTADOS DEL DIAGNÓSTICO DEL CÁNCER DE ENDOMETRIO... 143	
4.4.1. Diagnóstico por ecografía 3D respecto al estudio histológico definitivo.....	143
4.4.1.1. Resultados estadísticos	144
4.4.1.1.1. Sensibilidad y especificidad.....	144
4.4.1.1.2. Valor predictivo positivo y valor predictivo negativo.....	144
4.4.1.1.3. Precisión diagnóstica.....	145
4.4.1.1.4. Concordancia.....	145
4.4.2. Diagnóstico por histeroscopia respecto al estudio histológico definitivo.....	146
4.4.2.1. Resultados estadísticos.....	147

4.4.2.1.1. Sensibilidad y especificidad.....	147
4.4.2.1.2. Valor predictivo positivo y valor predictivo negativo.....	147
4.4.2.1.3. Precisión diagnóstica.....	147
4.4.2.1.4. Concordancia.....	148
4.4.3. Diagnóstico por ecografía 3D combinada con la histeroscopia respecto al estudio histológico definitivo.....	149
4.4.3.1. Resultados estadísticos.....	150
4.4.3.1.1. Sensibilidad y especificidad.....	150
4.4.3.1.2. Valor predictivo positivo y valor predictivo negativo.....	150
4.4.3.1.3. Precisión diagnóstica.....	150
4.4.3.1.4. Concordancia.....	151
4.5. RESULTADOS DEL DIAGNÓSTICO DE LA INFILTRACIÓN MIOMETRIAL EN EL CÁNCER DE ENDOMETRIO.....	152
4.5.1. Diagnóstico ecográfico 3D de la infiltración miometrial.....	152
4.5.2. Diagnóstico por resonancia magnética de la infiltración miometrial.....	152
4.5.3. Diagnóstico histológico de la infiltración miometrial.....	153
4.5.4. Diagnóstico de la infiltración miometrial valorada por ecografía 3D respecto al estudio histológico definitivo.....	154
4.5.4.1. Resultados estadísticos.....	155
4.5.4.1.1. Sensibilidad y especificidad.....	155
4.5.4.1.2. Valor predictivo positivo y valor predictivo negativo.....	156
4.5.4.1.3. Precisión diagnóstica.....	156
4.5.4.1.4. Concordancia.....	156
4.5.5. Diagnóstico de la infiltración miometrial valorada por resonancia magnética respecto al estudio histológico definitivo.....	157
4.5.5.1. Resultados estadísticos.....	158
4.5.5.1.1. Sensibilidad y especificidad.....	158
4.5.5.1.2. Valor predictivo positivo y valor predictivo negativo.....	159
4.5.5.1.3. Precisión diagnóstica.....	159
4.5.5.1.4. Concordancia.....	159

4.5.6. Diagnóstico de la infiltración miometrial por ecografía 3D combinada con la resonancia magnética respecto al estudio histológico definitivo.....	161
4.5.6.1. Resultados estadísticos.....	162
4.5.6.1.1. Sensibilidad y especificidad.....	162
4.5.6.1.2. Valor predictivo positivo y valor predictivo negativo.....	163
4.5.6.1.3. Precisión diagnóstica.....	163
4.5.6.1.4. Concordancia.....	163
4.6. RESULTADOS DEL DIAGNÓSTICO DE LA INFILTRACIÓN CERVICAL..	164
4.6.1. Diagnóstico por ecografía 3D de la infiltración cervical.....	164
4.6.2. Diagnóstico por Resonancia Magnética de la infiltración cervical.....	165
4.6.3. Diagnóstico histológico de la infiltración cervical.....	166
4.6.4. Diagnóstico de la infiltración cervical valorada por ecografía 3D respecto al estudio histológico definitivo.....	167
4.6.4.1. Resultados estadísticos.....	168
4.6.4.1.1. Sensibilidad y especificidad.....	168
4.6.4.1.2. Valor predictivo positivo y valor predictivo negativo.....	168
4.6.4.1.3. Precisión diagnóstica.....	169
4.6.4.1.4. Concordancia.....	169
4.6.5. Diagnóstico de la infiltración cervical valorada por resonancia magnética respecto al estudio histológico definitivo.....	170
4.6.5.1. Resultados estadísticos.....	170
4.6.5.1.1. Sensibilidad y especificidad.....	170
4.6.5.1.2. Valor predictivo positivo y valor predictivo negativo.....	171
4.6.5.1.3. Precisión diagnóstica.....	171
4.6.5.1.4. Concordancia.....	171
4.6.6. Diagnóstico de la infiltración cervical por ecografía 3D combinada con la resonancia magnética respecto al estudio histológico definitivo.....	173
4.6.6.1. Resultados estadísticos.....	174
4.6.6.1.1. Sensibilidad y especificidad.....	174

4.6.6.1.2. Valor predictivo positivo y valor predictivo negativo.....	175
4.6.6.1.3. Precisión diagnóstica.....	175
4.6.6.1.4. Concordancia.....	175
4.7. ANÁLISIS DESCRIPTIVO: VARIABLES DEMOGRÁFICAS.....	177
4.7.1. EDAD.....	177
4.7.2. ÍNDICE DE MASA CORPORAL.....	179
4.7.3. MENOPAUSIA.....	179
4.7.4. MOTIVO DE CONSULTA/SÍNTOMAS.....	181
4.8. VARIABLES ECOGRÁFICAS.....	183
4.8.1. TAMAÑO TUMORAL ECOGRÁFICO.....	183
4.8.2. VOLUMEN TUMORAL ECOGRÁFICO	184
4.8.3. VASCULARIZACIÓN TUMORAL ECOGRÁFICA.....	185
4.8.4. CALIDAD DE LA CAPTURA ECOGRÁFICA 3D.....	186
4.9. VARIABLES QUIRÚRGICAS.....	187
4.9.1. INTERVENCIÓN QUIRÚRGICA.....	187
4.9.2. LÍQUIDO PERITONEAL.....	188
4.9.3. AFECTACIÓN GANGLIONAR.....	190
4.10. VARIABLES HISTOLÓGICAS.....	191
4.10.1. TIPO HISTOLÓGICO TUMORAL.....	191
4.10.2. GRADO HISTOLÓGICO TUMORAL.....	192
4.10.3. TAMAÑO TUMORAL HISTOLÓGICO.....	193
4.10.3.1. Concordancia entre el tamaño tumoral medido por ecografía y el tamaño tumoral medido tras el estudio histológico definitivo.....	193
4.11. ESTADIO TUMORAL.....	194
4.12. RESULTADOS DEL TAMAÑO TUMORAL POR ECOGRAFÍA.....	196
4.12.1. Tamaño tumoral medido por ecografía según tipo histológico.....	197
4.12.2. Tamaño tumoral medido por ecografía según grado histológico.....	197
4.12.3. Tamaño tumoral medido por ecografía según estadio.....	198
4.12.4. Tamaño tumoral medido por ecografía según grado de infiltración miometrial.....	198

4.12.5. Tamaño tumoral medido por ecografía según la infiltración del estroma cervical.....	199
4.12.6. Tamaño tumoral medido por ecografía según la afectación ganglionar.....	199
4.12.7. Tamaño tumoral medido por ecografía según la vascularización.....	200
4.13. RESULTADOS DEL VOLUMEN TUMORAL POR ECOGRAFÍA.....	200
4.13.1. Volumen tumoral ecográfico según tipo histológico.....	200
4.13.2. Volumen tumoral ecográfico según grado histológico.....	201
4.13.3. Volumen tumoral ecográfico según estadio.....	202
4.13.4. Volumen tumoral ecográfico según grado de infiltración miometrial histológico.....	204
4.13.5. Volumen tumoral ecográfico según la infiltración del estroma cervical.....	205
4.13.6. Volumen tumoral medido por ecografía según la afectación ganglionar.....	206
4.13.7. Volumen tumoral ecográfico según la vascularización.....	207
4.14. RESULTADOS DE LA VASCULARIZACIÓN OBSERVADA POR ECOGRAFÍA.....	208
4.14.1. Vascularización observada por ecografía y tipo histológico.....	208
4.14.1.1. Adenocarcinoma endometriode.....	208
4.14.1.2. Adenocarcinoma seroso.....	209
4.14.1.3. Adenocarcinoma mucinoso.....	209
4.14.1.4. Adenocarcinoma de células claras.....	209
4.14.1.5. Tumor Mülleriano mixto.....	210
4.14.2. Vascularización observada por ecografía y grado histológico tumoral.....	211
4.14.2.1. Grado 1.....	211
4.14.2.2. Grado 2.....	211
4.14.2.3. Grado 3.....	212
4.14.3. Vascularización observada por ecografía y estadio tumoral.....	212
4.14.3.1. Estadio IA.....	212

4.14.3.2. Estadio IB.....	213
4.14.3.3. Estadio II.....	213
4.14.3.4. Estadio IIIB.....	213
4.14.3.5. Estadio IIIC1.....	214
4.14.3.6. Estadio IIIC2.....	214
4.14.3.7. Estadio IV.....	214
4.14.4. Vascularización observada por ecografía e infiltración miometrial.....	215
4.14.5. Vascularización observada por ecografía e infiltración del estroma cervical.....	217
5. DISCUSIÓN.....	221
5.1. CARACTERÍSTICAS DE LA POBLACIÓN ESTUDIADA.....	223
5.2. CARACTERÍSTICAS HISTOLÓGICAS DE LAS TUMORACIONES.....	225
5.3. DIAGNÓSTICO DEL CÁNCER DE ENDOMETRIO.....	226
5.3.1. Características ecográficas de las neoplasias de endometrio estudiadas.....	228
5.3.1.1. Tamaño y volumen tumoral.....	228
5.3.1.2. Vascularización.....	231
5.3.1.3. Punto de corte del tamaño y volumen tumoral.....	234
5.3.1.4. Reproducibilidad inter e intraobservador de la ecografía 2D/3D.....	235
5.4. DIAGNÓSTICO DE LA INFILTRACIÓN MIOMETRIAL Y CERVICAL EN EL CÁNCER DE ENDOMETRIO.....	236
5.5. DISCORDANCIAS DIAGNÓSTICAS.....	250
5.5.1. FALSOS NEGATIVOS ECOGRÁFICOS EN EL DIAGNÓSTICO DEL CÁNCER DE ENDOMETRIO.....	250
5.5.2. FALSOS POSITIVOS ECOGRÁFICOS EN EL DIAGNÓSTICO DEL CÁNCER DE ENDOMETRIO.....	251
5.5.3. INFILTRACIÓN MIOMETRIAL, FALSOS NEGATIVOS (ECOGRAFÍA 3D <50%, HISTOLOGÍA >50%).....	252

5.5.4. FALSOS POSITIVOS, INFILTRACIÓN MIOMETRIAL (ECOGRAFÍA 3D >50%, HISTOLOGÍA <50%).....	253
5.5.5. FALSOS NEGATIVOS ECOGRÁFICOS, EN EL DIAGNÓSTICO DE LA INFILTRACIÓN CERVICAL.....	254
5.5.6. FALSOS POSITIVOS ECOGRÁFICOS, EN EL DIAGNÓSTICO DE LA INFILTRACIÓN CERVICAL.....	255
5.6. COMENTARIOS.....	256
6. CONCLUSIONES.....	261
7. ANEXOS.....	265
7.1. ANEXO 1. FALSOS NEGATIVOS ECOGRÁFICOS EN EL DIAGNÓSTICO DEL CÁNCER DE ENDOMETRIO.....	265
7.1.1. Caso 1.....	265
7.1.2. Caso 2.....	268
7.1.3. Caso 3.....	270
7.1.4. Caso 4.....	273
7.1.5. Caso 5.....	275
7.1.6. Caso 6.....	277
7.1.7. Caso 7.....	280
7.1.8. Caso 8.....	282
7.1.9. Caso 9.....	285
7.1.10. Caso 10.....	287
7.1.11. Caso 11.....	289
7.1.12. Caso 12.....	292
7.2. ANEXO 2. FALSOS POSITIVOS ECOGRÁFICOS EN EL DIAGNÓSTICO DEL CÁNCER DE ENDOMETRIO.....	295
7.2.1. Caso 1.....	295
7.2.2. Caso 2.....	297
7.2.3. Caso 3.....	299
7.2.4. Caso 4.....	302

7.3.ANEXO 3. INFILTRACIÓN MIOMETRIAL, FALSOS NEGATIVOS (ECOGRAFÍA 3D <50%, HISTOLOGÍA >50%).....	304
7.3.1. Caso 1.....	304
7.4.ANEXO 4. FALSOS POSITIVOS, INFILTRACIÓN MIOMETRIAL (ECOGRAFÍA 3D >50%, HISTOLOGÍA<50%).....	308
7.4.1. Caso 1.....	308
7.4.2. Caso 2.....	310
7.4.3. Caso 3.....	313
7.4.4. Caso 4.....	315
7.4.5. Caso 5.....	318
7.5.ANEXO 5. FALSOS NEGATIVOS ECOGRÁFICOS, EN EL DIAGNÓSTICO DE LA INFILTRACIÓN CERVICAL.....	321
7.5.1. Caso 1.....	321
7.5.2. Caso 2.....	324
7.5.3. Caso 3.....	327
7.5.4. Caso 4.....	330
7.6.ANEXO 6. FALSOS POSITIVOS ECOGRÁFICOS, EN EL DIAGNÓSTICO DE LA INFILTRACIÓN CERVICAL.....	332
7.6.1. Caso 1.....	332
8. BIBLIOGRAFÍA.....	339

..



1. INTRODUCCIÓN



1. INTRODUCCIÓN

1.1 CANCER DE ENDOMETRIO.

El cáncer endometrial es un tipo de cáncer que tiene su origen en las glándulas endometriales localizadas en la capa más interna del útero, en el interior de la cavidad uterina.

Es el segundo cáncer del tracto genital femenino más frecuente y el sexto cáncer en frecuencia en mujeres a nivel mundial.

Es el cáncer más frecuente del tracto genital femenino en países desarrollados con un riesgo acumulado del 1,3% y una mortalidad del 0,24% en mujeres de menos de 75 años^{1, 2}. Su mayor frecuencia la encontramos en zonas industrializadas y en la población occidental, siendo la incidencia mayor en Norte América y norte y oeste de Europa, con un riesgo acumulado del 1,8%³. El número de nuevos casos diagnosticados en Europa superaba los 100.000 en 2012, con una incidencia estandarizada de 14,7 por 100.000 mujeres por año⁴. La incidencia del cáncer de endometrio a nivel mundial está entre 2,7 y 14,4 por 100.000 mujeres. Esta incidencia tiene un pico comprendido entre los 60 y 70 años, pero entre el 2% y 6% de los casos pueden ocurrir antes de los 45 años, así pues, su incidencia en mujeres premenopáusicas es del 25%, y en mujeres posmenopáusicas alrededor del 75%.

En España, el cáncer de endometrio es el tumor maligno del tracto genital femenino más frecuente y el tercero en mortalidad, detrás del cáncer de ovario y de cérvix^{1, 3}. La incidencia acumulada del cáncer de endometrio en España es del 1,7%, lo que supone una incidencia estandarizada de 12,6 por 100.000 mujeres, con una mortalidad de 1,6 por 100.000 mujeres y una mortalidad global del 0,26% en mujeres de menos de 75 años¹.

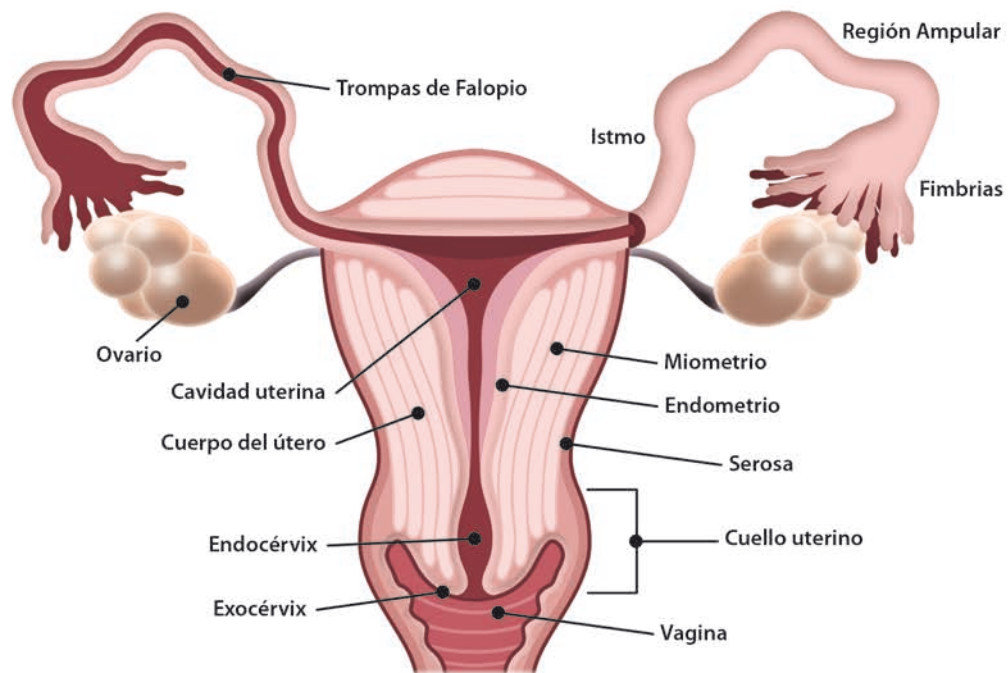
El tipo histológico más común es el adenocarcinoma endometriode.

Ante el diagnóstico de un cáncer de endometrio en una mujer premenopáusica siempre se deberá descartar que la paciente no sea portadora de síndromes de predisposición familiar al cáncer, como el síndrome del cáncer de colon hereditario no polipósico o Síndrome de Lynch.

La incidencia y la mortalidad debidas al cáncer endometrial se han visto incrementadas en los últimos años en un 1%¹, lo cual se podría explicar debido a la mayor edad de la población, así como el aumento de la obesidad en el mundo occidental, puesto que es una enfermedad que en aproximadamente el 40% de los casos se diagnostica a partir de los 65 años y que suele estar asociada a otras patologías como obesidad, hipertensión y diabetes⁵. Aún y así, gracias al diagnóstico precoz de la enfermedad, la mayoría de este tipo de tumores (75%) se detectan en estadios tempranos (I-II) de la enfermedad haciendo que el cáncer endometrial tenga una alta tasa de curación con supervivencias globales a los 5 años de alrededor el 80-85%, de ahí la importancia de realizar un buen diagnóstico precoz en estadios iniciales⁶.

1.2 RECUERDO ANATÓMICO DEL APARATO GENITAL FEMENINO

El aparato genital femenino consta de los siguientes órganos: los ovarios, responsables de la producción de óvulos y de la secreción endocrina, las trompas, destinadas a transportar los óvulos y los espermatozoides, el útero, que será el encargado de albergar al óvulo una vez fecundado durante todo el embarazo, la vagina, que pone en comunicación el útero y el exterior, y la vulva, que ejerce un mecanismo protector externo del aparato genital (Figura 1).



© 2020, Edmundo Sanz-Gadea

Figura 1. Recuerdo anatómico del aparato genital femenino.

1.2.1 ANATOMÍA DEL ÚTERO

1.2.1.1 Aspecto macroscópico

El útero es un órgano situado en el centro de la pelvis menor femenina entre la vejiga y el recto. Es un órgano muscular único, hueco, de forma piriforme, en la mayoría de los casos suele estar doblado hacia delante, (anteflexión), formando un ángulo entre el cuerpo y el cuello del útero.

Con la edad puede sufrir variaciones inclinándose hacia atrás, (retroflexión), o quedándose en posición indiferente, estas dos últimas posiciones menos frecuentes.

En cuanto a las dimensiones del útero, suele tener una longitud entre 7 y 8 cm, con una anchura entre 5 y 7 cm y un espesor de 2 a 3 cm, teniendo en cuenta que sus dimensiones pueden variar con la edad de la mujer y con la paridad.

El útero se compone de dos partes fundamentales, los dos tercios superiores corresponden al cuerpo uterino y el tercio inferior cilíndrico corresponde al cuello uterino o cérvix. El punto de unión entre el cuerpo y el cérvix es una zona de transición estrecha, de aproximadamente 1 cm y se denomina istmo.

El cérvix al igual que el útero, es hueco y tiene una forma cilíndrica cuyo interior forma el canal cervical. El cuello uterino se encuentra dividido en dos porciones, la vaginal y la supravaginal. La porción superior del canal cervical, zona de unión con el istmo, se denomina orificio cervical interno y la inferior redondeada que protruye en la vagina se denomina portio u hocico de tenca. El cérvix se comunica con la vagina a través del orificio cervical externo del útero. El orificio está rodeado por los labios anterior y posterior del cuello.

La relación entre el cuerpo y el cérvix va variando con la edad y la paridad. De esta forma, en la niña el cuerpo uterino representa un tercio y el cérvix dos tercios del útero, proporción que se invierte con el incremento de la edad y el incremento del tamaño del útero, que alcanza su tamaño máximo en la edad adulta de la mujer multípara, representado el cuerpo dos tercios del útero y el cérvix un tercio del útero. Cuando la mujer alcanza la menopausia el útero disminuye de tamaño y se atrofia.

La parte superior y redondeada del cuerpo uterino es el fondo del útero y se sitúa por encima de la entrada de las dos trompas uterinas. Las regiones por donde las trompas uterinas tienen su entrada en el fondo uterino se denominan cuernos uterinos.

El cuerpo del útero se encuentra envuelto por las tunicas del ligamento ancho pudiéndose desplazar con libertad, lo cual da cierta capacidad de movimiento para adaptarse a los órganos vecinos como la vejiga según esté llena o vacía y durante el embarazo. El soporte principal del útero es el suelo pélvico^{7, 8}.

La irrigación arterial uterina procede principalmente de las arterias uterinas, ramas a su vez de las arterias ilíacas internas. Estas arterias penetran en el ligamento ancho a nivel de ambas paredes laterales del fórnix vaginal y a nivel del istmo se dividen en dos ramas. Una rama ascendente y de mayor tamaño que da irrigación al cuerpo uterino y otra menor y descendente que irriga el cuello del útero y la vagina. Ambas arterias uterinas discurren de forma paralela a ambos lados del útero dentro del ligamento ancho, girando a nivel de la entrada de las trompas para anastomosarse con las arterias ováricas.

El drenaje venoso del útero corre a cargo de las venas uterinas que tienen un trayecto paralelo a las arterias uterinas dentro del ligamento ancho, formando un plexo venoso uterino a cada lado del cuello y drenan hacia las venas ilíacas internas. El plexo venoso se comunica con la vena rectal superior formando una anastomosis porto-sistémica⁷.

El sistema linfático del útero tiene tres vías principales de drenaje:

1. Los vasos linfáticos del fondo uterino discurren junto a los vasos ováricos y drenarán a los ganglios linfáticos aórticos, otros se dirigen a los ganglios linfáticos ilíacos y por último otros discurrirán a lo largo del ligamento redondo uterino y drenarán en los ganglios linfáticos inguinales superficiales.
2. Los vasos linfáticos del cuerpo uterino drenan en los ganglios linfáticos ilíacos.
3. Los vasos linfáticos del cérvix drenan en los ganglios linfáticos ilíacos internos y sacros⁷.

La inervación uterina procede del plexo hipogástrico inferior, conocido como plexo úterovaginal, situado en el ligamento ancho a cada lado del cuello⁷.

1.2.1.2 Aspecto microscópico

El cuerpo uterino está formado por tres capas bien diferenciadas. La más externa se denomina peritoneo o serosa uterina, la capa intermedia miometrio y la más interna endometrio.

El peritoneo es una fina capa de tejido conjuntivo que recubre el cuerpo uterino en sus caras anterior y posterior.

El miometrio está formado por músculo liso y tejido conjuntivo, constituyendo la capa más voluminosa del útero con un grosor de 12 a 15 mm. Las fibras musculares se disponen en tres grupos, uno más externo en disposición longitudinal, otro grupo de fibras en disposición espiral alrededor de la cavidad uterina y una capa circular alrededor de los orificios tubáricos y del orificio cervical interno. Esta disposición es la que permite que el útero aumente su tamaño de forma considerable durante el embarazo y ejerza un mecanismo de cierre aislando la cavidad uterina del exterior.

El endometrio se encuentra fuertemente adherido al miometrio. Es una capa mucosa que recubre únicamente el interior del cuerpo uterino, capaz de responder a estímulos hormonales descamándose parcialmente de forma cíclica cada mes durante la menstruación, constituyendo un índice fiable de la fase del ciclo menstrual⁸.

El canal cervical está recubierto por un epitelio cilíndrico simple con invaginaciones glandulares y secretor de moco, ejerciendo diferentes mecanismos según la fase del ciclo menstrual. La parte de cérvix que contacta

con la vagina o también llamado ectocérvix, está revestida por epitelio escamoso estratificado. En muchos casos entre ambos epitelios se puede encontrar el epitelio de transición o escamo-cilíndrico, pudiendo localizarse desplazado hacia la convexidad del ectocérvix o del canal endocervical según la fase de la vida fértil de la mujer. La unión cilíndrico-escamosa primitiva suele localizarse a nivel del orificio cervical externo. La capa media del cérvix es fundamentalmente fibrosa y sólo tiene una pequeña cantidad de músculo liso, lo cual lo hace más firme y rígido respecto al cuerpo del útero⁷.

1.2.2 ANATOMÍA DE LA VAGINA

1.2.2.1 Aspecto macroscópico

La vagina es un conducto o vaina músculo-membranosa con una longitud entre 7 y 12 cm y una forma aplanada de delante a atrás con ambas paredes en aposición, excepto en el extremo superior, donde la vagina se inserta unos 2-3 cm por encima del orificio cervical externo formando los fondos de saco o fórnix vaginales. La pared posterior es aproximadamente 1 cm más larga que la anterior.

La vagina forma la porción inferior del tracto genital femenino y del canal del parto y se extiende desde el cuello del útero hasta el vestíbulo de la vagina. La pared anterior está en contacto con el cérvix, el fondo de la vejiga, las porciones finales de los uréteres y la uretra. El cuello se introduce dentro del extremo superior de la vagina separando sus paredes, por eso el útero en su posición normal de anteversión se encuentra casi perpendicular a la vagina. Los límites mediales son los músculos elevadores del ano. En la pared posterior encontramos el peritoneo y el tabique recto vaginal que separa la vagina del recto y en el límite inferior está el cuerpo perineal.

La irrigación arterial de la vagina proviene en la mayoría de los casos de la rama de la arteria uterina o en una menor proporción puede nacer en la arteria ilíaca interna (arteria pudenda interna y las ramas vaginales de la arteria rectal media). Las arterias vaginales se anastomosan entre si y con la arteria uterina que da irrigación al cérvix.

El drenaje venoso de la vagina, lo forman los plexos venosos vaginales que se extienden a lo largo de las paredes laterales y la mucosa, drenando a las venas ilíacas internas.

El drenaje linfático lo forman los vasos linfáticos que se agrupan en:

1. Los vasos que recogen la linfa de la parte superior de la vagina siguen el trayecto de la arteria uterina y terminan drenando en los ganglios linfáticos ilíacos intermedios y externos,
2. Los vasos de la parte media vaginal siguen el trayecto de la arteria vaginal y drenan hacia los ganglios linfáticos ilíacos internos.
3. Los vasos linfáticos del vestíbulo drenan en los ganglios linfáticos inguinales superficiales, aunque algunos también drenan en los ganglios linfáticos sacros e ilíacos comunes.

La inervación de la vagina proviene del plexo úterovaginal que procede del plexo hipogástrico inferior y de los nervios espláncnicos de la pelvis⁷.

1.2.2.2 Aspecto microscópico

La pared de la vagina consta de tres capas.

1. La capa externa formada por la fascia vaginal.
2. La capa media formada por dos capas de fibras musculares lisas, la interna de disposición circular y la externa longitudinal.

3. La capa interna o mucosa está formada por un epitelio plano estratificado sin glándulas, similar al del ectocérvix⁸.

1.2.3 ANATOMÍA DE LAS TROMPAS UTERINAS

1.2.3.1 Aspecto macroscópico

Las trompas uterinas o trompas de Falopio miden entre 10 y 12 cm de longitud, con una forma más o menos cilíndrica, de 1 cm de diámetro y una cavidad central entre 1 y 4 mm.

Se sitúan a ambos lados del útero desde los cuernos uterinos.

Las trompas se dividen en:

1. La porción intramural o intersticial, es un segmento corto de aproximadamente 1 cm de longitud, que se introduce en el miometrio a nivel de los cuernos uterinos.
2. La porción ístmica, es una porción corta y estrecha, de unos 2 a 4 cm de longitud.
3. Porción ampular, es la región más ancha y larga de la trompa y representa más de la mitad de esta.
4. El infundíbulo es la parte más distal de la trompa, con forma de embudo y que termina formando las fimbrias (20-30) o pabellón de la trompa.

Las trompas ponen en comunicación la cavidad uterina con la cavidad abdominal y por lo tanto con el ovario. Las fimbrias son prolongaciones digitales que se extienden sobre la superficie del ovario y serán las encargadas de recoger el ovocito liberado por el ovario y poderlo transportar junto con los espermatozoides provenientes del útero hacia el lugar donde tendrá lugar la fecundación a nivel de la ampolla uterina. Posteriormente también será la encargada de transportar el cigoto en división a la cavidad uterina⁸.

1.2.3.2 Aspecto microscópico

La trompa está constituida por tres capas: la capa externa o peritoneo se encuentra envolviendo a la trompa y se dirige caudalmente formando el meso de la trompa y el ligamento ancho; la capa media o muscular está formada por dos haces de fibras musculares lisas, una interna circular y otra externa con disposición longitudinal; la capa interna o mucosa recubre interiormente la trompa formando unos pliegues hacia su luz. Las células que forman esta capa son cilíndricas, secretoras y ciliadas, pudiendo presentar variaciones cíclicas a lo largo del ciclo menstrual y confieren el movimiento peristáltico característico de la trompa⁸.

1.2.4 ANATOMÍA DE LOS OVARIOS

1.2.4.1 Aspecto macroscópico

Los ovarios son unas glándulas ovaladas con forma de almendra, de color blanquecino, cuyas dimensiones varían a lo largo de los años y miden aproximadamente 3 cm de longitud, 1,5 cm de ancho y 1 cm de grosor. La superficie es lisa antes de la pubertad y con la edad, tras las ovulaciones, se van arrugando y disminuyendo de tamaño progresivamente. Los ovarios están situados en la pelvis menor, por detrás del útero, unidos a éste por el ligamento útero-ovárico y por detrás del ligamento ancho, alojados a nivel de las fosetas ováricas.

La irrigación de los ovarios se produce por medio de las arterias ováricas, ramas de la arteria aorta abdominal.

El drenaje venoso corre a cargo de las venas ováricas siguiendo un recorrido paralelo a las arterias ováricas. La vena ovárica derecha drena a la vena cava inferior y la izquierda a la vena renal izquierda.

El drenaje linfático de los ovarios tiene un recorrido paralelo a los vasos ováricos, uniéndose con los de las trompas y el fondo uterino en su ascenso hacia los ganglios linfáticos aórticos de la región lumbar.

La inervación de los ovarios depende de los plexos aórtico, renal e hipogástrico superior e inferior, que darán origen al plexo ovárico y a los nervios ováricos, que descienden paralelos a los vasos ováricos⁷.

1.2.4.2 Aspecto microscópico

El ovario está revestido por epitelio germinal superficial formado por una hilera de células epiteliales cúbicas o aplanadas.

El ovario está formado por dos zonas bien diferenciadas, la capa cortical y la capa medular.

Hay que tener presente que la histología del ovario se va modificando a lo largo del ciclo menstrual de la mujer en edad reproductiva. En la menopausia dejan de existir formaciones foliculares, atrofiándose y pasando a presentar masas hialinas y fibrosas formadas por *corpus albicans* y folículos atrésicos. La capa cortical está formada por tejido conjuntivo. Las células que forman el estroma son capaces de producir hormonas esteroideas. Por debajo del epitelio germinal está la túnica albugínea. La zona cortical está compuesta por elementos que sufren modificaciones cíclicas durante la vida de la mujer y forman la dotación germinal. Según en la fase evolutiva en la que se encuentren reciben diferentes nombres:

folículos primordiales, folículos en maduración, folículos de Graaf, cuerpos lúteos, *corpus albicans*, folículos atrésicos y folículos fibrosos.

La capa medular se encuentra por debajo de la capa cortical y está formado por tejido conjuntivo laxo y contiene abundantes vasos⁸.

1.3. ETIOLOGÍA Y FACTORES DE RIESGO DEL CÁNCER DE ENDOMETRIO

Los factores de riesgo asociados a la aparición de cáncer de endometrio de mayor a menor son: exposición a estrógenos exógenos, riesgo familiar o genético (Síndrome de Lynch tipo II), antecedentes de cáncer de mama, exposición a tamoxifeno, obesidad, edad avanzada, menopausia tardía, nuliparidad, historia de esterilidad, diabetes mellitus, hipertensión arterial, síndrome de ovarios poliquísticos, ciclos anovulatorios y menarquia temprana.

Hay una clara evidencia en la acción carcinogénica de los estrógenos tanto exógenos como endógenos no contrarrestados por progestágenos. Por eso, todos los procesos que implican un incremento de los estrógenos antes mencionados, como son el tratamiento hormonal substitutivo, la obesidad y los ciclos anovulatorios, son considerados factores de riesgo para desarrollar un cáncer de endometrio.

El cáncer de endometrio puede aparecer sobre un endometrio normal, atrófico o sobre un endometrio hiperplásico y se postulan dos mecanismos relacionados con su etiología⁹. La mayoría de las mujeres con cáncer endometrial tienen una historia de niveles elevados de estrógenos sin estar contrarrestados por la progesterona; En estas pacientes los tumores suelen empezar como una hiperplasia endometrial que progresa a carcinoma. Una de las funciones normales del estrógeno es estimular el crecimiento del endometrio; Un exceso de la actividad estrogénica, (obesidad, estrógenos exógenos), en especial

acompañado de insuficientes niveles de progesterona, puede producir una hiperplasia endometrial, considerado como un precursor del cáncer de endometrio desde los estudios de Taylor en 1932 y Novak en 1936⁹. En otras mujeres, el cáncer de endometrio empieza de forma espontánea sin tener en su origen una hiperplasia. En estos casos, suelen originarse sobre un endometrio atrófico. Según estos dos posibles orígenes pueden darse un tipo de neoplasias con mejor diferenciación y mejor pronóstico, los relacionados con niveles elevados de estrógenos y otro tipo de carcinomas, los menos diferenciados y con peor pronóstico.

La hiperplasia endometrial consiste en una proliferación anómala del endometrio, tanto de la parte estromal, como fundamentalmente del componente glandular.

La clasificación histológica de la hiperplasia endometrial, aceptada por la Organización Mundial de la Salud en 1994, se basa en la complejidad arquitectural de la proliferación endometrial y la presencia o ausencia de atipias.

La clasificación de la hiperplasia endometrial según Kurman y Norris en 1986, habla de dos tipos de hiperplasia, la simple y la compleja, según la complejidad arquitectural y la hiperplasia con o sin atipia celular. Así pues, hablaremos de hiperplasia simple con o sin atipias y la hiperplasia compleja con o sin atipias.

La hiperplasia simple presenta una relación glándulo-estromal aumentada $>3/1$, el endometrio se encuentra engrosado, irregular, con glándulas dilatadas, no ramificadas y raramente agrupadas con la presencia de mayor celularidad⁹. En

la hiperplasia compleja, en cambio, la característica principal es una relación glándulo-estromal mucho más aumentada con glándulas complejas, proyecciones intraluminales y comúnmente agrupadas “espalda contra espalda”.

Por último, las hiperplasias atípicas se caracterizan por un marcado incremento del volumen glandular y por presentar alteración citológica, (atipia glandular), significativa en relación con el endometrio adyacente y, aunque se pueden encontrar en hiperplasias simples, es más frecuente encontrarlas asociadas a la hiperplasia compleja. Presentan un epitelio pseudoestratificado, núcleolos con pérdida de polaridad y prominentes, pleomorfismo celular, mitosis frecuentes y cromatina nuclear gruesa.

El riesgo de progresión de cada hiperplasia a neoplasia es diferente. Según Kurman¹⁰, el riesgo de progresión de la hiperplasia simple sin atipias a carcinoma es del 1%, y del 3% para las hiperplasias complejas sin atipias. En cambio, las hiperplasias atípicas simples tienen un riesgo de desarrollar neoplasia de endometrio del 8%, y las hiperplasias atípicas complejas del 29%.

Por todo ello, el diagnóstico de atipias celulares es el criterio más importante para identificar pacientes con riesgo de desarrollar una neoplasia endometrial.

En la actualidad hay autores como Bergeron *et al.*⁹, que han propuesto cambiar la clasificación histológica de las hiperplasias de endometrio para mejorar el diagnóstico sobre todo en las biopsias de éste y disminuir la variabilidad interobservador. Estos autores sugieren clasificar las hiperplasias endometriales en dos grupos, uno estaría formado por la hiperplasia simple y la compleja sin atipias, y el otro grupo lo formarían la hiperplasia atípica y el carcinoma endometrial bien diferenciado. El agrupamiento glandular sería el criterio diagnóstico más fácilmente reproducible para diferenciar endometrios hiperplásicos y el pleomorfismo nuclear el más eficaz para diagnosticar las neoplasias¹¹.

Otro factor de riesgo es el Tamoxifeno¹². En el estudio de prevención del cáncer de mama P-1 del NSABP, se determina que el riesgo relativo de aparición de cáncer endometrial en pacientes tratadas con este fármaco es de 2,53 (1,35-4,97). Dicho incremento de riesgo era predominante en mujeres por encima de 50 años (4,01), siendo muy bajo en la población joven menor de 49 años (1,21 0,41-3,60). El uso prolongado de Tamoxifeno se asocia a factores de peor pronóstico como son el tipo histológico agresivo, la p53 positiva y los receptores estrogénicos negativos, empeorando también la supervivencia con el uso prolongado¹³.

Como factores protectores del cáncer de endometrio se encuentran la toma de anticonceptivos combinados, la terapia gestagénica complementaria a los estrógenos tanto en forma depot como de liberación continua y el tabaquismo. El uso de anticonceptivos combinados reduce el riesgo de padecer un adenocarcinoma de endometrio secundario a una transformación desde una hiperplasia, así como la menarquia tardía y la menopausia precoz.

1.4. TIPOS HISTOLÓGICOS.

La clasificación histológica según la OMS (2014)¹⁴ divide a los tumores epiteliales del endometrio en:

- Adenocarcinoma endometriode y sus variantes
- Adenocarcinoma mucinoso
- Adenocarcinoma seroso
- Adenocarcinoma de células claras
- Tumores neuroendocrinos
- Adenocarcinoma mixto
- Carcinoma indiferenciado y desdiferenciado

La clasificación según el grado histológico divide a los adenocarcinomas endometriales en 3 grupos y dependerá del porcentaje de tumor sólido que presenten:

- Grado 1, son los tumores bien diferenciados con menos del 5% de tumor sólido, con núcleos ovoides, escasa variación de tamaño y cromatina de distribución uniforme.
- Grado 2, son los tumores moderadamente diferenciados con un componente sólido entre el 6 y 50% y características intermedias entre el 1 y el 3.

- Grado 3, son los tumores poco diferenciados con un componente sólido mayor al 50%, con núcleos grandes, pleomorfismo nuclear, cromatina irregular y nucléolo prominente.

Los cánceres de endometrio se clasifican en dos tipos en función de su histología, biología molecular, diferencias epidemiológicas, clínicas, endocrinas, tratamiento y pronóstico (Criterios de Bokhman)¹⁵.

- Tipo I:

Pertenecen a este grupo el 60-70% de los cánceres de endometrio, pudiendo alcanzar el 80-90% en países occidentales.

Son adenocarcinomas de tipo endometriode o mucinosos, hormono-dependientes, sensibles a la progesterona en el 80,2% de los casos, tumores diploides con un bajo grado histológico (82,3% G1 y G2) y están asociados a la exposición de estrógenos, originados en la hiperplasia endometrial.

Los tumores grado 1-2 expresan receptores a estrógenos y/o progestágenos positivos y los tumores grado 3 los presentan positivos en un 50% de los casos.

No sobreexpresan el Her2 y en muy pocos casos presentan la mutación p53 siendo más frecuente en los tumores de alto grado, por el contrario, en el 15-43% de los casos presentan la mutación KRAS, en el 52-78% la mutación PTEN, en el 25-48% la mutación ARID 1 A (39% los tumores grado 3), la mutación PIK3CA en el 36-53%, la mutación PIK31R1 en el 21-43% y presentan inestabilidad de los microsatélites hasta en un 40% de los casos¹⁴.

Se asocian a obesidad, hiperlipidemia y diabetes mellitus. Presentan buen pronóstico siendo diagnosticados en estadios iniciales (FIGO I-II), con una invasión miometrial superficial en el 69,4% de los tumores y con bajo potencial de diseminación ganglionar linfática, siendo de lenta evolución,

pudiendo responder a la hormonoterapia y con una supervivencia a los 5 años del 86%¹⁴ (Figura 2 y 3).

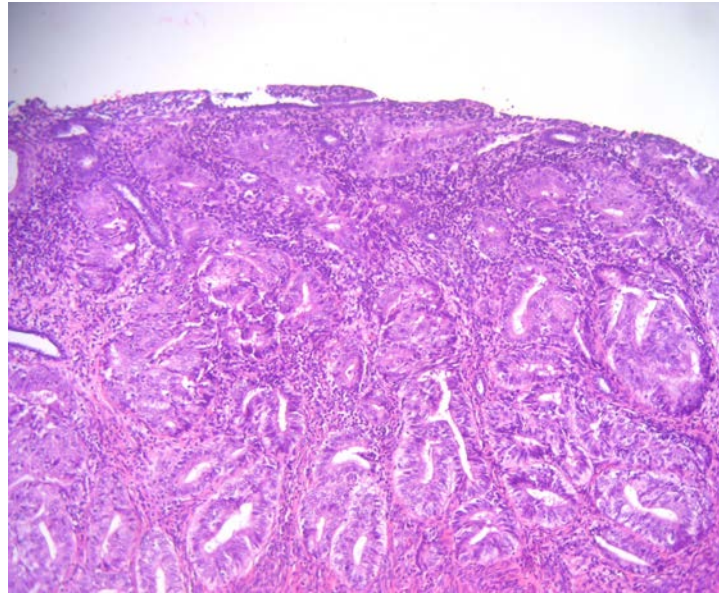


Figura 2. Adenocarcinoma endometriode bien diferenciado.

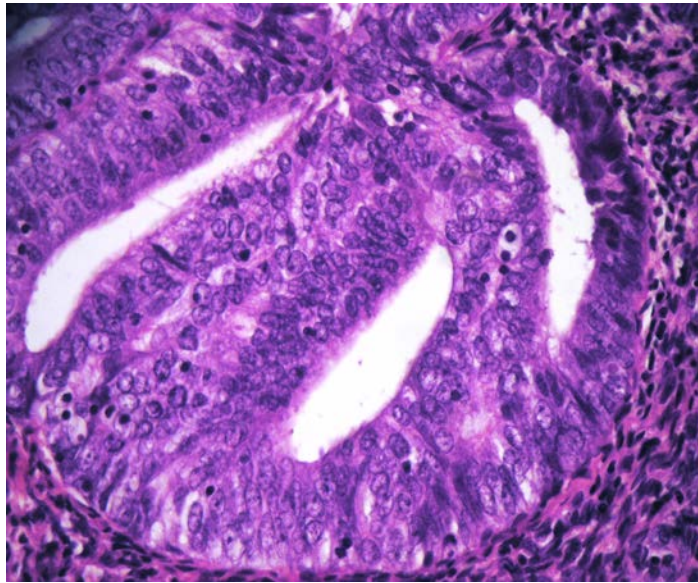


Figura 3. Detalle de una glándula con pseudoestratificación e hiper cromatismo nuclear.

- Tipo II:

La frecuencia de este tipo de tumores está entre el 30-40% de los casos pudiendo estar entre el 10-20% en el mundo occidental.

Son más frecuentes en la menopausia, por lo que suelen acompañarse de endometrios atróficos.

No están asociados a la exposición estrogénica, presentan una menor respuesta a la progesterona (42,5%) y tampoco se relacionan con la obesidad, hiperlipidemia y la diabetes mellitus.

Suelen ser tumores aneuploides con un alto grado histológico (grado 3 62,5%), correspondiendo a carcinomas de tipo seroso y de células claras. Se incluyen en este grupo a los carcinosarcomas.

Los receptores hormonales suelen ser negativos, sobre todo en los tumores de células claras.

Sobreexpresan el Her2 en el 27-44% de los casos, presentan la mutación p53 en el 60-90%, p16 mayor en los tumores serosos y PIK3CA en el 24-42% de las tumoraciones¹⁶. No suele haber mutaciones del PTEN, KRAS, PIK31R1, ARID 1 A y tampoco inestabilidad de los microsatélites.

Son tumores más agresivos y de peor pronóstico que los de Tipo I, diagnosticándose en estadios más avanzados (FIGO III-IV) con infiltración miometrial profunda en el 65,7% de los casos y con un alto potencial de diseminación ganglionar linfática (afectación de ganglios pélvicos 27,8%), siendo estadificados como el cáncer de ovario y tratados con quimioterapia. La supervivencia a los 5 años es peor que los de tipo I y está alrededor del 59%^{14 17}.

En pacientes con cáncer endometrial con edades inferiores a 60 años o con historia familiar y sospecha de síndrome de Lynch, sería importante realizar estudio molecular y valorar la expresión de MLH1, MSH2, MSH6 y PMS2, siendo los que presentan mejor coste-beneficio¹⁸.

Hay que tener en cuenta que los tumores tipo II de la clasificación de Bokhman siempre serán clasificados como tumores de alto grado (Figura 4 y 5).

Recientemente se ha propuesto la clasificación de los tumores de endometrio en cuatro grupos, atendiendo a las mutaciones genéticas y a los cambios inmunohistoquímicos^{14 19}.

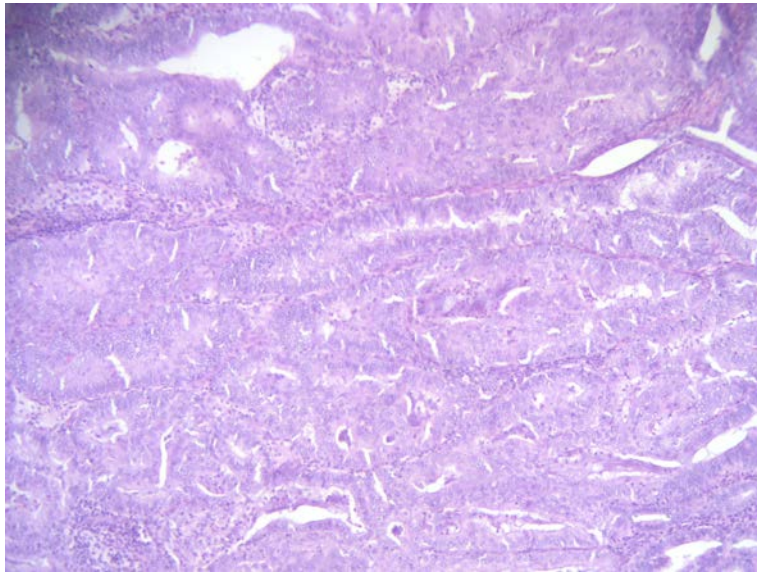


Figura 4. Adenocarcinoma endometriode pobremente diferenciado.

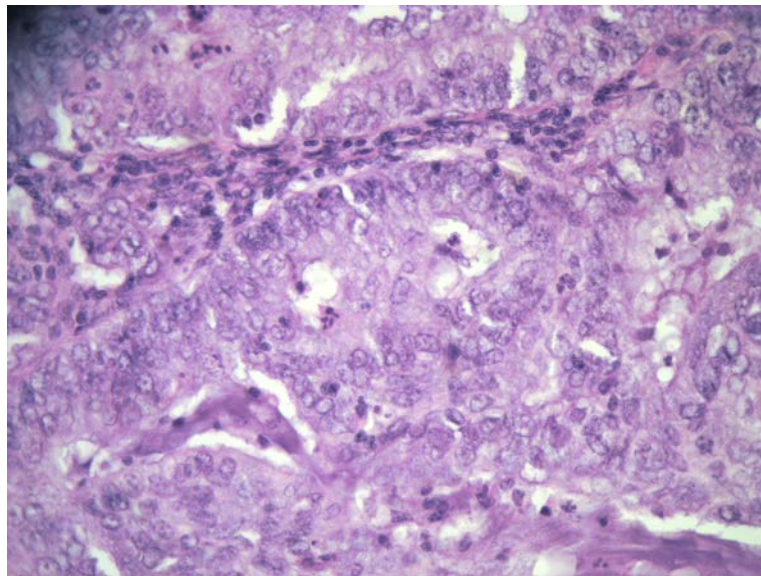


Figura 5. Detalle de glándulas con marcada pseudoestratificación nuclear, núcleos grandes, irregulares y vesiculados.

1.5. FACTORES PRONÓSTICOS

Los factores pronósticos para el cáncer de endometrio se pueden resumir en los siguientes puntos:

- La edad, siendo peor la supervivencia a medida que aquélla aumenta, probablemente porque las pacientes jóvenes presentan tumores mejor diferenciados. La supervivencia a cinco años de las pacientes jóvenes con tumores en estadios iniciales y de bajo grado tratadas quirúrgicamente puede llegar a alcanzar el 99%¹⁴. En algunos estudios se propone la edad como factor de mal pronóstico y de riesgo para la recidiva. Por ello se recomienda que las pacientes mayores de 60 años en estadios iniciales sean tratadas como un subgrupo de mayor riesgo a la hora de decidir si se debe añadir o no tratamiento neoadyuvante.
- El estadio tumoral es el factor que determina principalmente el pronóstico de la enfermedad. Se estima que la tasa relativa de supervivencia a los 5 años para los tumores localizados estadio I y II es del 96%, del 70% para los cánceres regionales estadios III y IVA, y tan sólo del 18% para los estadios IVB. La tasa relativa de supervivencia a 5 años independientemente del estadio del cáncer de endometrio es del 84%⁶.
- El grado de infiltración miometrial y el grado histológico, son los principales factores pronósticos en el estadio I. Disaia *et al.*²⁰ creen que el índice de recurrencias está relacionado con el grado de invasión miometrial.
- En cuanto al tipo histológico, los carcinomas de células claras y los serosos papilares (tipo II) tienen peor pronóstico comparado con los endometrioides, pero éstos sólo representan el 10-20% de los carcinomas de endometrio.
- El tamaño tumoral influye en la aparición de metástasis a distancia independientemente de la afectación ganglionar, los tumores de pequeño tamaño inferiores a 2 cm tienen menor riesgo de producir metástasis comparado con los tumores de más de 2 cm.

- Los receptores hormonales se han correlacionado con el grado tumoral y tipo histológico, por lo que son indicadores de pronóstico de la enfermedad. Los tumores que expresan receptores hormonales presentan un mejor pronóstico dado que suelen ser tumores más diferenciados.
- La Ploidía y la Fase S se han mostrado como factores de riesgo independientes.
- La angiogénesis intratumoral también se asocia con el pronóstico, de tal manera que una alta densidad de vasos empeora significativamente dicho pronóstico.
- La presencia de invasión del espacio linfovascular es un factor de riesgo para la afectación ganglionar y se asocia con un incremento de las recidivas locales y por lo tanto tendría que ser considerado como un factor de mal pronóstico y de alto riesgo, lo cual habría que tener en cuenta a la hora de decidir si realizar una linfadenectomía y a la hora de decidir el tratamiento adyuvante.
- La afectación de los ganglios linfáticos tiene un importante valor pronóstico, pudiendo modificar por si misma el estadio.
A pesar del hipotético drenaje aleatorio del útero, las metástasis ganglionares suelen aparecer relacionadas, en los adenocarcinomas endometrioides, con otros factores pronóstico como la infiltración miometrial y el grado histológico.
Los tumores tipo II, tienen mayor riesgo de afectación ganglionar que los tumores tipo I.
- El lavado peritoneal tiene un significado incierto. Suele aparecer positivo en un porcentaje muy bajo de las pacientes intervenidas en estadio I.
- La afectación del segmento inferior del útero también está considerado un factor de mal pronóstico.

1.6. CRIBADO POBLACIONAL Y DETERMINACIÓN DE GRUPOS DE RIESGO

De acuerdo con la oncoguía de la Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia (SEGO)¹⁴, en pacientes asintomáticas, no se recomienda la realización de una citología ni una ecografía transvaginal a modo de cribado poblacional para el cáncer de endometrio.

No se consideran una estrategia eficiente, por lo que se deberá estar alerta ante cualquier síntoma de sospecha para el diagnóstico del cáncer de endometrio como es el sangrado uterino anómalo, sobre todo en estadios iniciales, en cuyo caso sí requerirá de una exploración ginecológica, de un estudio ecográfico transvaginal y si es necesario, de una histeroscopia y biopsia endometrial para descartar un proceso maligno²¹.

Entre el 30 y 50%⁹ de las pacientes con cáncer de endometrio presentan una citología alterada, pero las que presentan células malignas en la citología se asocian con mayor riesgo de presentar un tumor con invasión miometrial profunda, tumores de mayor grado histológico y estadios más avanzados^{22, 23}. Por ello tampoco se considera una buena técnica para implementarla como parte del cribado poblacional y ello es debido al estudio indirecto del endometrio. La aparición de células endometriales normales o sospechosas de malignidad en mujeres premenopáusicas fuera del periodo menstrual, (más allá del día 11º del ciclo) o la presencia de dichas células en mujeres postmenopáusicas, deben de alertar sobre la posibilidad de enfermedad endometrial y requerirán de un estudio de la cavidad endometrial y una biopsia. Cerca del 6% de las mujeres menopáusicas con presencia de células endometriales en la citología presentan un cáncer endometrial, y el 13% pueden presentar una hiperplasia endometrial. Por el contrario, si el hallazgo es de células sospechosas, cerca del 25% de las mujeres presentarán un carcinoma endometrial²⁴.

Son considerados grupos de riesgo las pacientes en tratamiento con tamoxifeno y pacientes con síndrome de ovarios poliquísticos, así como las pacientes con síndrome de Lynch o cáncer de colon hereditario no polipósico.

- En el primer grupo de riesgo, pacientes en tratamiento con tamoxifeno, no ha sido demostrado que la realización de un cribado previo o durante el tratamiento reduzca la mortalidad por cáncer de endometrio. Sólo se ha demostrado efectivo la realización de un estudio histológico mediante la práctica de una biopsia endometrial, en aquellas pacientes que presenten síntomas como en los casos de sangrado uterino anómalo y es en estos casos en los que la continuidad del tratamiento deberá ser reevaluada²⁵.
- En el grupo de riesgo formado por las pacientes con Síndrome de Lynch o de cáncer de colon hereditario no polipósico, suelen ser pacientes jóvenes con un riesgo aumentado de desarrollar un cáncer de endometrio hasta el 60%. Por ello, en este grupo de pacientes se recomienda la realización de un cribado anual mediante estudio ecográfico transvaginal y la realización de biopsia endometrial, a todas las pacientes pertenecientes a este grupo por encima de los 35 años o a aquellas que presenten síntomas como hemorragia uterina anómala. Se puede contemplar la realización de una histerectomía profiláctica en aquellas pacientes que presenten su deseo genésico cumplido¹⁴.

1.7. CLÍNICA

El cáncer de endometrio presenta una etapa oculta de unos 4 años²⁶ tras la cual, según la última clasificación de sangrados uterinos de la FIGO, el síntoma más frecuente es el sangrado anómalo, sobre todo en pacientes menopáusicas o con otros factores de riesgo anteriormente expuestos. Hay que tener en cuenta que entre un 10 y un 20% de las pacientes menopáusicas que presenten sangrado anómalo presentarán un cáncer de endometrio¹⁴.

Los signos y síntomas que nos deben hacer sospechar un cáncer de endometrio son los siguientes:

- Según la American Cancer Society⁶, el 90% de las pacientes con cáncer endometrial presentan sangrado vaginal o flujo rosado anómalo, siendo éste el signo de sospecha principal.
En mujeres peri o premenopáusicas, el síntoma más frecuente es el sangrado anómalo (pérdidas intermenstruales, menstruaciones anómalas o sangrado excesivo).
- Leucorrea mezclada con sangre y en algunos casos contenido purulento, aunque es más frecuente en mujeres postmenopáusicas mayores con estenosis cervical y sin sangrado vaginal, pudiendo presentar un hematometra asociado a una secreción purulenta vía vaginal, acompañada o no de dolor pélvico llamado piometra.
- Citología cérvico-vaginal alterada en forma de células endometriales en menopausia, células malignas o la presencia de histiocitos.
- A la exploración física suelen ser pacientes postmenopáusicas, obesas, hipertensas, con signos de hiperestrogenismo, aunque hay que tener en cuenta que estas características sólo están presentes en el 65% de los casos.
- Otros hallazgos menos frecuentes e inespecíficos son la astenia, pérdida de peso y a la exploración abdominal, la presencia de ascitis o masas pélvicas, con úteros globulosos y poco móviles en los casos de estadios avanzados, pudiendo producir dolor pélvico por compresión, teniendo en cuenta que dicho síntoma es poco frecuente dado que el diagnóstico suele realizarse en la mayoría de los casos (75%) en estadios iniciales y la enfermedad se encuentra limitada al cuerpo uterino.
- No se debe de olvidar realizar una buena exploración pélvica, inspeccionando la vulva, la vagina y el cérvix, para descartar metástasis en dicho nivel, forma de presentación muy poco frecuente.

1.8 DIAGNÓSTICO

Es de vital importancia que ante un signo o síntoma de sospecha de cáncer endometrial se realice el diagnóstico con la mayor prontitud posible, dado que el diagnóstico precoz de la enfermedad en estadios iniciales se relaciona con una mejor supervivencia. El cáncer de endometrio diagnosticado en estadio I y II presenta una supervivencia a los 5 años del 96%⁶.

Actualmente el diagnóstico del cáncer de endometrio se basa en la clínica, en la información que aportan las técnicas de diagnóstico por la imagen, el estudio histológico de la biopsia endometrial y los biomarcadores (Figura 6).

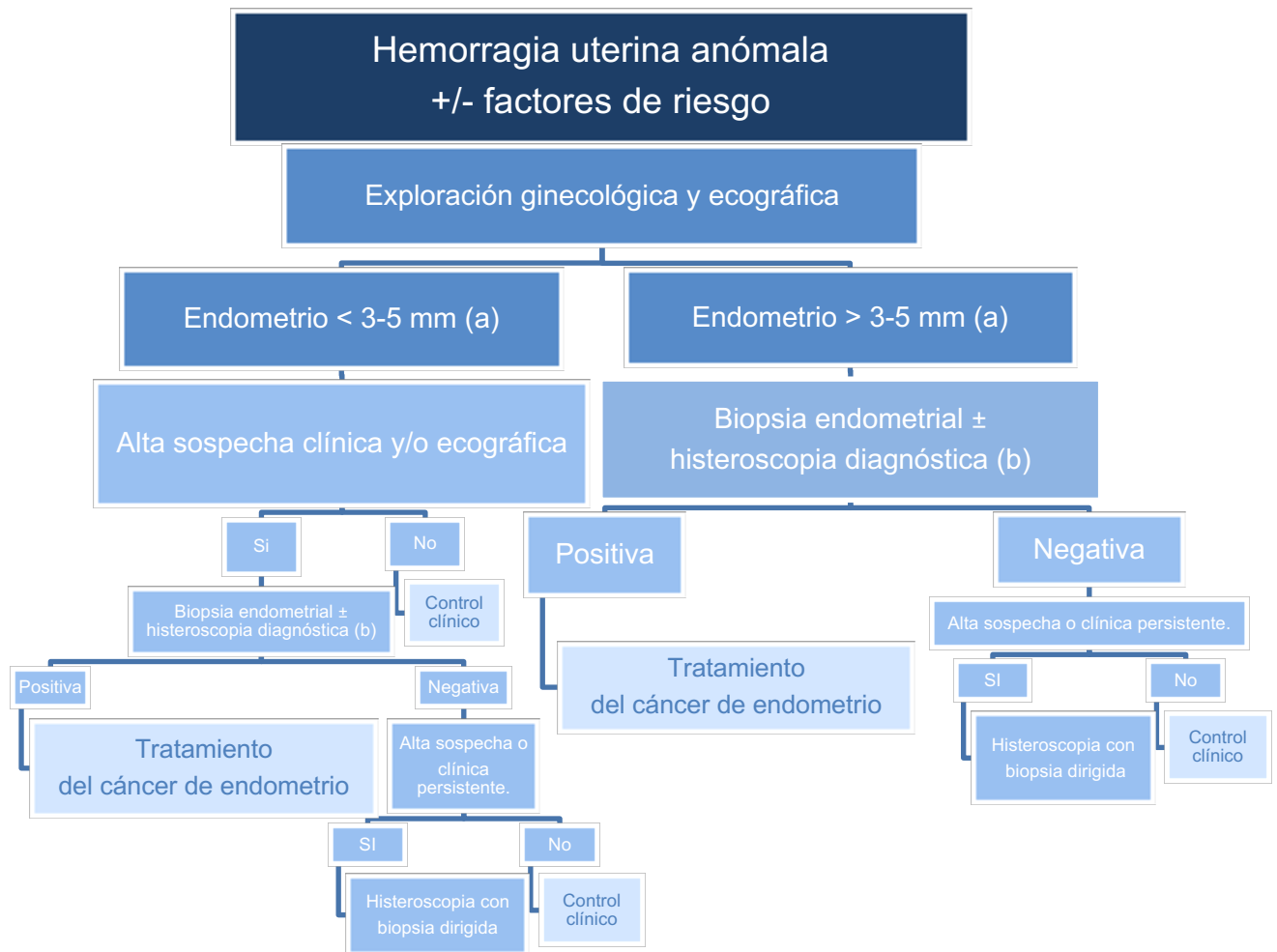


Figura 6. Algoritmo diagnóstico del cáncer de endometrio.

- (a) Punto de corte 3 o 5 mm según algunos autores^{14, 30, 31}. Punto de corte que puede cambiar si se trata de pacientes premenopáusicas.
- (b) Biopsia endometrial a ciegas no concluyente o negativa con persistencia de la sintomatología, se recomienda realizar una histeroscopia con biopsia dirigida. Según el protocolo de cada centro se podría realizar directamente una biopsia dirigida por histeroscopia con valoración de la cavidad uterina, procedimiento que se lleva a cabo en nuestro centro de rutina ante los casos de sospecha clínica y/o ecográfica.

1.8.1 Anamnesis y exploración clínica

Ante la sospecha de patología maligna endometrial, se deberá realizar a la paciente una buena anamnesis para identificar los factores de riesgo, valorar el estado general de la paciente y descartar comorbilidad asociada.

Posteriormente se realizará una exploración clínica ginecológica orientada al diagnóstico de la patología endometrial. En función de la sospecha diagnóstica se solicitarán las pruebas complementarias correspondientes.

1.8.2 Ecografía transvaginal

El diagnóstico ecográfico de la patología endometrial debe realizarse preferentemente vía transvaginal, aunque en pacientes con imposibilidad de utilizar esta vía de exploración, puede realizarse vía transrectal y vía transabdominal con repleción vesical. La sonda en la ecografía vaginal se sitúa más cerca de los órganos pélvicos, lo que favorece una mejor visualización de dichos órganos que por vía transabdominal, proporcionando imágenes con mejor contraste y resolución²⁷. La ecografía bidimensional, convencional o 2D, es una técnica mínimamente invasiva, bien aceptada y tolerada por las pacientes, de menor coste económico y de más rápida realización que otras técnicas como la resonancia magnética.

La ecografía 2D permite la visualización de imágenes obtenidas a partir de planos sagitales y transversos de las estructuras estudiadas, el útero en el caso que nos ocupa, así como la realización de mediciones en dichas imágenes como puede ser la medición del grosor endometrial (Figura 7). El grosor endometrial debe medirse en el plano sagital medio del útero, de forma perpendicular a la línea endometrial a nivel fúndico donde el tamaño sea mayor.

El objetivo de la ecografía en la evaluación de la cavidad uterina es:

- Confirmar normalidad del endometrio: medición del grosor endometrial.
- Diagnóstico de patología benigna: pólipos, miomas submucosos y otros.
- Diagnóstico de sospecha de patología maligna.

Todo ello se llevará a cabo de acuerdo con criterios estandarizados para la descripción de las características ecográficas tanto para la normalidad, patología benigna, como para la patología maligna^{4 28}. En 2010, el grupo IETA (International Endometrial Tumor Analysis), realizó una declaración de consenso en la descripción de términos, definiciones y medidas que deberían ser usadas en la descripción de los hallazgos ecográficos del endometrio y la cavidad uterina, tanto en escala de grises, Doppler color, power Doppler y sonohisterografía.



Figura 7: Imagen ecográfica 2D del útero en un plano sagital donde se muestra como debe medirse el endometrio.

La ecografía 2D es la prueba diagnóstica de primera elección. Según la oncoguía de la SEGO de 2016 y de acuerdo con el metaanálisis de Timmermans *et al.*²⁹ en pacientes postmenopáusicas con sangrado, se recomienda utilizar un punto de corte de 3 mm de grosor endometrial en la ecografía transvaginal, para excluir la presencia de carcinoma de endometrio. En otros estudios, como el metaanálisis reciente de Long *et al.*³⁰, este punto de corte debería situarse en ≥ 5 mm, ya que es el valor que muestra mejor sensibilidad y especificidad en conjunto para el diagnóstico de cáncer de endometrio.

Así pues, en pacientes con sangrado postmenopáusico, hemorragia uterina anómala premenopáusicas o con factores de riesgo, se les practicará en primer lugar la ecografía. Y si en el estudio ecográfico el grosor endometrial es inferior a 3-5 mm¹⁴, la probabilidad de que exista patología endometrial maligna es prácticamente inexistente con un alto valor predictivo negativo (99%), por lo que no haría falta someterlas a ningún otro estudio, salvo que los síntomas persistiesen o se repitiesen³¹.

Si en el estudio ecográfico se sospecha patología maligna endometrial, presentando un grosor endometrial por encima de 5 mm en mujeres menopáusicas, líquido en la cavidad originando heterogeneidad endometrial, irregularidad en la línea de unión endometrio-miometrio o tumoración endometrial sospechosa, se deberá completar la exploración con la obtención de material suficiente para realizar un estudio histológico mediante una biopsia endometrial, considerado el *gold standard* para el diagnóstico del cáncer de endometrio. Utilizando este punto de corte para el grosor endometrial, la sensibilidad de la ecografía de alta resolución transvaginal es del 96,2%, con una especificidad diagnóstica aceptable del 51,5%³⁰. Este punto de corte endometrial es mucho mayor en el estudio realizado por Alcázar *et al.* en 2018 en el que realizando un metaanálisis, obtuvo que el riesgo de cáncer de endometrio o de hipertrofia endometrial con atipias es 2.6 veces mayor en mujeres postmenopáusicas y asintomáticas con grosores endometriales ≥ 11 mm frente a mujeres con grosores

endometriales entre 5-10 mm³¹. De acuerdo con la revisión efectuada por la Sociedad Canadiense de Obstetricia y Ginecología³² de la literatura, datos obtenidos de EMBASE, Cochrane y PubMed entre los años 1970-2009, publicada en 2010 y ratificada en 2018, recomiendan lo siguiente:

1. La ecografía transvaginal no debe usarse como screening para cáncer de endometrio (II-1E).
2. La toma de una muestra endometrial en mujeres postmenopáusicas sin sangrado no debe realizarse de forma rutinaria (II-1E).
3. Las indicaciones para la realización de una muestra de endometrio en mujeres postmenopáusicas con sangrado y endometrio >4-5 mm no deben extrapolarse a las mujeres asintomáticas (II-2E).
4. Las mujeres con endometrio engrosado y otros hallazgos ecográficos como aumento de vascularización, heterogenicidad del endometrio o engrosamiento endometrial >11 mm deben ser remitidas para realizar otras pruebas (II-1^a).
5. Las decisiones para realizar ulteriores pruebas en mujeres asintomáticas con endometrio engrosado y factores de riesgo para cáncer de endometrio como obesidad, hipertensión y menopausia tardía deben ser evaluados caso a caso (II-1B).
6. En pacientes asintomáticas en tratamiento con tamoxifeno³³, no debe realizarse ecografía de forma rutinaria para valoración del grosor endometrial (II-2E).
5. No todas las pacientes postmenopáusicas con pólipos asintomáticos requieren cirugía. A las mujeres a las que se les encuentra un pólipo y están asintomáticas, se les realizará cirugía según tamaño del pólipo, edad y otros factores de riesgo (II-1^a)³⁴.

A pesar de que no existe un consenso en las distintas guías acerca del punto de corte de grosor endometrial a partir del cual debe considerarse la posibilidad de cáncer de endometrio, no hay duda de que la ecografía 2D es útil en la medición

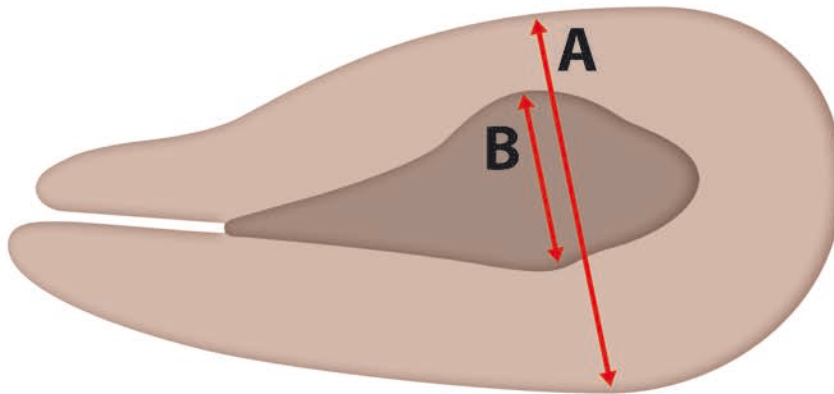
del grosor endometrial y como técnica de primera elección para confirmar o descartar la presencia de patología endometrial.

Existen una serie de hallazgos característicos que orientan hacia patología benigna, mientras que existen otros hallazgos característicos de patología maligna⁴.

Por otro lado, la ecografía 2D es útil en la valoración de la interfase endometrio-miometrio, ya que la alteración de esta línea de unión es muy sugestiva de neoformación endometrial. Adicionalmente, la valoración de esta interfase tiene importancia en la planificación quirúrgica de las pacientes con cáncer de endometrio.

La valoración de la afectación de esta interfase y el grado de infiltración del miometrio puede realizarse de forma subjetiva o de forma objetiva, ya sea con la aplicación del método Gordon's o bien con el método Karlsson's.

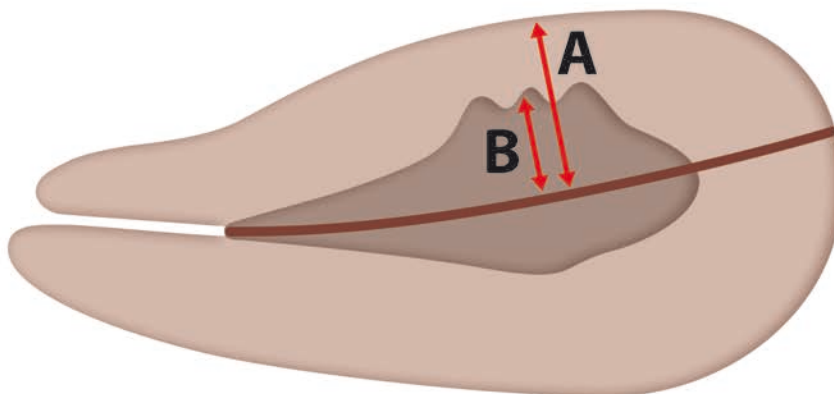
El método Karlsson's^{35, 36} consiste en medir el diámetro anteroposterior uterino en el plano sagital y dividirlo por el grosor de la tumoración en el mismo plano, si la ratio obtenida es $> 50\%$ se asumirá que existe infiltración miometrial profunda (Figura 8).



© 2020. Edmundo Sanz-Gadea

Figura 8. Método Karlsson's para la valoración de la infiltración miometrial en el cáncer de endometrio.

El método Gordon's^{36, 37} consiste en medir la máxima profundidad de la tumoración y dividirlo por el grosor miometrial hasta la interfaz endometrio-miometrio en el plano sagital. Si la ratio es $>50\%$ se asumirá una infiltración miometrial profunda (Figura 9).



© 2020. Edmundo Sanz-Gadea

Figura 9. Método Gordon's para la valoración de la infiltración miometrial en el cáncer de endometrio.

Si se comparan ambas técnicas, así como con la valoración de la infiltración de forma subjetiva, se observa que el rendimiento diagnóstico de todos los métodos es similar sin diferencias estadísticamente significativas³⁶.

El estudio Doppler color proporciona datos acerca de la vascularización de órganos y tumoraciones por lo que es útil en la evaluación de la patología endometrial.

En 2003 Alcázar *et al*³⁸. describen tres patrones vasculares característicos que permiten diferenciar patología endometrial en pacientes menopáusicas con sangrado y endometrio engrosado:

- Patrón de vasos múltiples (Patrón A): se observan múltiples vasos en el interior del endometrio y en la interfase endometrio-miometrio. Este patrón es característico del cáncer de endometrio y pone de manifiesto los fenómenos neoangiogénicos que ocurren en el cáncer de endometrio y el tejido circundante.
- Patrón de vaso único (Patrón B): se observa un vaso único prevalente que penetra en el endometrio desde el miometrio. Este patrón es característico del pedículo vascular que presentan los pólipos.
- Patrón de vasos dispersos (Patrón C): se identifican vasos escasos en el interior del endometrio y es característico de la hiperplasia endometrial, reflejando la baja angiogénesis en esta entidad.

Estos patrones de vascularización muestran aceptable reproducibilidad intra e interobservador siendo mejores a mayor experiencia de los examinadores³⁹.

En el consenso IETA de 2010²⁸, se especifica cómo debe realizarse el estudio de la vascularización del endometrio y su patología. Según este consenso, debe realizarse una valoración subjetiva, semicuantitativa del órgano o de la lesión estudiada, otorgando una puntuación o “score” en función de la cantidad de vascularización observada. Se asigna un score 1 cuando no existe vascularización, 2 si la vascularización es mínima, 3 si se observa

vascularización moderada y 4 cuando la vascularización es abundante. Adicionalmente este estudio define 6 patrones de vascularización: patrón de vaso dominante sin ramificaciones, vaso único ramificado, vasos múltiples con origen focal, vasos múltiples con origen multifocal en la unión endometrio-miometrio, vasos dispersos en el interior del miometrio y flujo circular.

En cuanto al estudio velocimétrico obtenido a partir del Doppler pulsado, para discernir entre los distintos tipos de tumoraciones endometriales y de la cavidad uterina, o como factor predictivo del estadio, grado tumoral, invasión miometrial o afectación ganglionar, se ha ido abandonando progresivamente puesto que no ha dado los resultados previstos inicialmente⁴⁰.

1.8.3 Sonohisterografía

La sonohisterografía, histerosonografía o sonografía con infusión salina, es una técnica ecográfica en la que se instila una solución salina estéril en el interior de la cavidad uterina a través del canal cervical, permitiendo una mejor visualización ecográfica del contorno interno de la cavidad.

El procedimiento se realiza con la paciente en la camilla en posición ginecológica. Se coloca un espéculo vía vaginal y con la ayuda de un catéter a través del cérvix se inyecta en el útero una solución salina. Una vez llena la cavidad se realiza la ecografía transvaginal. El procedimiento dura unos 15 minutos aproximadamente y no requiere anestesia.

La histerosonografía es un procedimiento seguro y en general bien tolerado por la paciente. Se estima que las complicaciones se pueden presentar con porcentajes de alrededor el 0.2%, 1 de cada 500 mujeres, siendo la complicación más frecuente de origen infeccioso.

La sonohisterografía presenta un buen rendimiento en el diagnóstico de patología focal de la cavidad uterina, como los pólipos y los miomas, aunque la eficacia diagnóstica de la sonohisterografía es parecida a la de la ecografía transvaginal con Doppler color en el diagnóstico de pólipos endometriales^{41, 42, 43, 44}.

En 1997 Stachowicz *et al.*⁴⁵, ya observaron la utilidad de la sonohisterografía 3D y el cálculo del volumen en la valoración de los cambios endometriales en pacientes con sangrado perimenopáusico. La sonohisterografía 3D también resulta una buena herramienta para valorar la patología intracavitaria, incluso ser mejor que la sonohisterografía convencional como demuestran Makris N *et al.* Parece que la mejor variable para discriminar entre patología endometrial benigna y maligna es la presencia de lesiones focales que producen irregularidades en la superficie endometrial^{46, 47, 48, 49}.

Para la valoración de la invasión miometrial y cervical, la sonohisterografía 3D también parece mejorar los resultados respecto a la sonohisterografía convencional⁵⁰.

Otros autores cuando comparan la sonohisterografía 3D con la sonohisterografía 2D y la histeroscopia, no encuentran que la sonohisterografía 3D sea superior en el diagnóstico de patología maligna ni en la reproducibilidad, si el estudio es realizado por expertos⁴⁷.

1.8.4 Estudio histológico

Ante la sospecha clínica y/o ecográfica de cáncer de endometrio se precisa la confirmación diagnóstica con el estudio histológico de la tumoración sospechosa, por lo que se llevará a cabo una biopsia endometrial.

Reijnen *et al.*⁵¹, observaron en su estudio que la biopsia endometrial presenta una sensibilidad del 79% con una especificidad del 100% y que esta sensibilidad se puede aumentar hasta el 96% si se añade el estudio de mutaciones al estudio histológico convencional.

La biopsia endometrial se puede tomar de forma ambulatoria mediante cánulas rígidas metálicas reutilizables como la cánula Novak (Figura 10), preferiblemente en pacientes postmenopáusicas o con atrofia endometrial, para la obtención de suficiente material para realizar un buen diagnóstico, o con una cánula de aspiración de un solo uso como la Cornier®, con múltiples orificios en su extremo distal para la recogida de la muestra, preferiblemente en pacientes premenopáusicas (Figura11).

Se puede plantear realizar una biopsia endometrial directamente a las pacientes con alta sospecha, pero hay que tener en cuenta que sólo el 10-20%⁹ de las pacientes postmenopáusicas con sangrado uterino anómalo presentarán una neoplasia maligna de endometrio y en muchos de los casos el origen de la clínica es debido a la atrofia endometrial, por ello se buscan técnicas que permitan seleccionar a las pacientes a las que se deba realizar un estudio histológico, considerado el *gold standard* para el diagnóstico del cáncer de endometrio.



Figura 10. Cánula de Novak para biopsia endometrial.



Figura 11. Cánula Cornier® para biopsia endometrial.

1.8.5 Histeroscopia

La histeroscopia con biopsia dirigida no es la técnica de elección inicialmente por su alto coste y debido a que no está disponible en todos los centros. Esta técnica diagnóstica se reservará para los casos en los que la biopsia endometrial resulte negativa o no satisfactoria y persistan los síntomas⁵². La ventaja que ofrece la histeroscopia para el diagnóstico del cáncer de endometrio frente a la biopsia endometrial a ciegas es la posibilidad de valorar directamente la cavidad endometrial y realizar biopsias dirigidas de las lesiones sospechosas. La combinación de la histeroscopia con el estudio histológico ofrece una sensibilidad diagnóstica para el cáncer de endometrio superior al 90%⁹, permitiendo además la valoración de la afectación cervical (Figura 12 y 13).

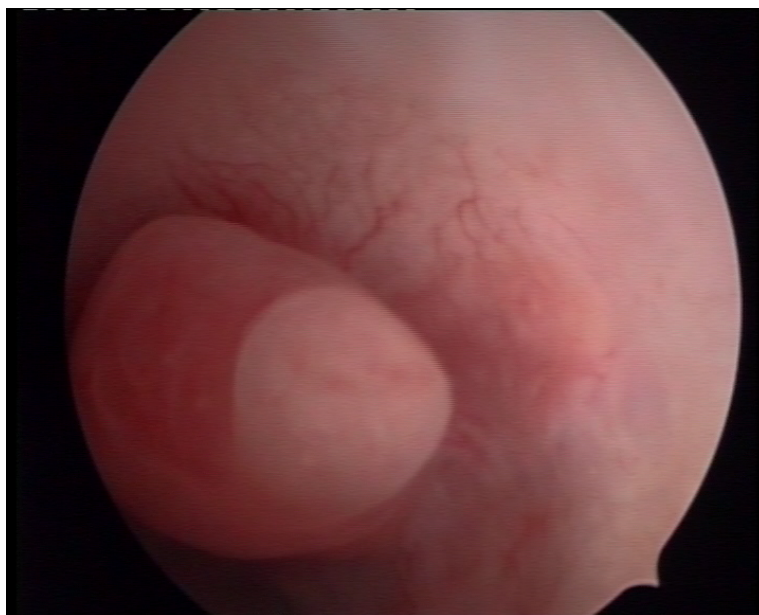


Figura 12. Tumorción focal maligna en la base del pólipo difícilmente biopsiable sin la ayuda de la histeroscopia.

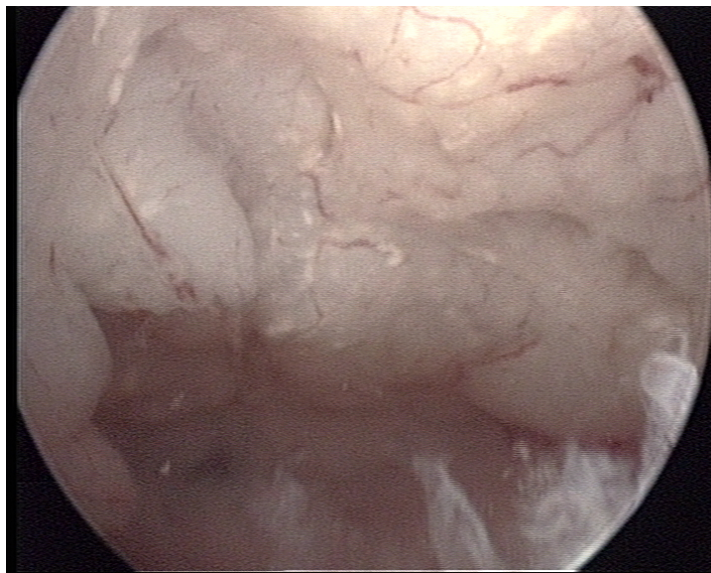


Figura 13: Tumorción maligna que afecta a toda la superficie uterina.

1.8.6 Citología

La realización de una citología cervical de forma rutinaria puede detectar el cáncer endometrial en cerca de la mitad de los casos, obteniendo una sensibilidad mayor en los casos de tumores no endometrioides y en aquellos tumores que se encuentran en estadios más avanzados.

Actualmente la utilidad de la citología en el diagnóstico del cáncer endometrial es escasa y se considera una técnica poco eficiente, aunque la utilización de nuevas tecnologías como biomarcadores puede mejorar la precisión diagnóstica en estadios iniciales⁵³.

Para el diagnóstico del cáncer endometrial la prueba más utilizada es el estudio histológico de la biopsia endometrial, dejando un 30% de pacientes sin diagnóstico debido a errores de la técnica o por falta de obtención de material, por lo que hay autores que han estudiado la valoración de mutaciones tanto en la citología como en la biopsia endometrial que mejorarían el diagnóstico del cáncer de endometrio⁵¹.

1.8.7 Biomarcadores

En la actualidad existen kits basados en el análisis de expresión génica de biomarcadores, que combinados con la biopsia endometrial tienen un alto valor predictivo negativo, mejorando la sensibilidad de la biopsia y cuyos resultados podrían mejorar los de la histeroscopia^{14, 34, 51}.

1.8.8 Resonancia magnética

En la actualidad, la resonancia magnética es la técnica más ampliamente utilizada en la mayoría de los centros para valorar el tamaño del tumor, grado de infiltración miometrial, infiltración cervical y afectación vaginal en el cáncer de endometrio. También es útil para la estadificación del tumor y en la evaluación de la afectación ganglionar, aunque para el estudio ganglionar se debe mejorar la sensibilidad y son necesarios nuevos estudios².

La resonancia magnética consiste en la obtención de imágenes de la zona a estudiar, en este caso la pelvis femenina en general y el útero en particular, mediante el empleo de un campo electromagnético y un emisor/receptor de ondas de radio.

La resonancia magnética permite delinear los tejidos blandos de la anatomía, proporcionando después de la evaluación clínica, información definitiva acerca de la anatomía pélvica femenina. Proporciona un excelente contraste entre miometrio y endometrio⁵⁴.

La resonancia magnética se caracteriza por tener un campo de visión amplio, no tiene los obstáculos del aire, el hueso o la profundidad y presenta mejor caracterización de los tejidos que la radiología simple.

Los inconvenientes de la resonancia magnética son que es un método de mayor coste económico que otras técnicas diagnósticas que la hacen poco adecuada en la práctica clínica, precisa un tiempo largo de exploración y no puede ser utilizada en pacientes con claustrofobia, por lo que algunos pacientes pueden precisar una sedación. La resonancia magnética está contraindicada en pacientes portadoras de marcapasos, dispositivos electrónicos, metal intraocular o clips en aneurismas cerebrales^{27 54}.

La sensibilidad, la especificidad, el valor predictivo positivo, el valor predictivo negativo y la precisión diagnóstica de la resonancia magnética en la valoración de la infiltración miometrial es del 89,19%, 88,97%, 67,35%, 97,99% y 89,01%, respectivamente según Yang T *et al.*², y similares a los obtenidos por la ecografía 3D. Si se combinan ambas técnicas se mejora la sensibilidad y son útiles para optimizar e individualizar los procedimientos quirúrgicos⁵⁵.

Otros autores obtuvieron una precisión diagnóstica de la resonancia magnética para valorar la infiltración miometrial, la afectación del segmento inferior uterino y la afectación cervical del 75%, 65% y 70% respectivamente, siendo inferiores a los resultados de la ecografía 3D⁵⁶.

Por el contrario, Saarelainen SK *et al.*⁵⁷, vieron que la sensibilidad de la resonancia magnética fue superior a la ecografía 3D, siendo del 91,7% respecto al 50% de la ecografía 3D, con una especificidad del 50% y del 87,5% respectivamente en la valoración de la infiltración miometrial en el cáncer de endometrio y con la combinación de ambas técnicas diagnósticas obtuvieron una sensibilidad del 100%, con una especificidad del 50%.

La secuencia de difusión de la resonancia magnética puede ser un buen método para la diferenciación entre patología benigna y maligna a nivel endometrial, además de aportar información en la evaluación prequirúrgica, por lo que debería ser considerada como parte de la rutina en el estudio por resonancia magnética de la valoración del cáncer de endometrio⁵⁸.

La secuencia con administración de gadolinio (contraste endovenoso) de la resonancia magnética puede ser útil en el diagnóstico precoz del cáncer de endometrio y en el estadiaje prequirúrgico y puede también mejorar la precisión diagnóstica de la infiltración miometrial, lo que la convierte en una importante herramienta para la selección del correcto protocolo terapéutico y para la estimación del pronóstico del cáncer endometrial⁵⁹.

En algunos estudios como los de Takeuchi *et al.*, y Bhosale P *et al.*^{60, 61}, se ha visto que utilizar la herramienta Field-Of-View diffusion-wighted (rFOV) de la resonancia magnética puede mejorar la sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y la precisión diagnóstica en la valoración de la infiltración miometrial en el cáncer de endometrio en estadio I.

Torricelli P *et al.*⁶², observaron que la resonancia magnética 3-T presenta una alta precisión diagnóstica en la valoración de la infiltración miometrial y que es equivalente a los datos existentes en la literatura sobre la resonancia magnética 1.5-T, sin que la calidad de imagen se vea afectada de forma significativa por los diferentes artefactos como los movimientos peristálticos y los movimientos de la pared abdominal entre otros.

En este sentido hay otros autores que creen que la resonancia magnética puede ser útil como complemento en casos con factores distorsionantes de la imagen como: miomas, adenomiosis o presencia de colecciones líquidas endometriales, en la valoración de la infiltración miometrial, ganglionar, diagnóstico de las metástasis a distancia y las recurrencias, así como para la planificación de la braquiterapia^{63, 64}.

1.8.9 Ecografía tridimensional

La ecografía tridimensional o ecografía 3D, es una técnica de diagnóstico por imagen no invasiva, basada en el uso de los ultrasonidos, que presenta una ventaja sobre la ecografía bidimensional, convencional o 2D; como es la aportación del tercer plano o plano coronal. La adición del plano coronal a los planos sagital y transversal, que proporciona la ecografía convencional, permite realizar una reconstrucción espacial o volumétrica del órgano que se está estudiando, en nuestro caso el útero y más concretamente, de la cavidad uterina (Figura 14).

La ecografía 3D a través de sus herramientas permite visualizar volumétricamente las tumoraciones cavitarias, así como evaluar diversos parámetros, como son la infiltración miometrial en el caso de las tumoraciones malignas del endometrio, la vascularización de dichas tumoraciones, así como la afectación cervical. El estudio power Doppler 3D o la angiografía power Doppler 3D, proporciona datos acerca de la arquitectura vascular del endometrio y la cavidad uterina, así como de las tumoraciones endometriales y cavitarias.

Los datos de la ecografía 3D pueden ser guardados y almacenados de forma que la exploración puede ser revisada offline por uno o varios operadores distintos; esto implica que la ecografía 3D sea una técnica mucho menos operador dependiente que la ecografía convencional, siempre y cuando los parámetros estén debidamente protocolizados^{65, 66}. Si bien Van den Bosch *et al.*⁶⁷ en un estudio de 2012, mostraron niveles de concordancia variables de la ecografía 3D entre distintos ecografistas para valorar la normalidad o ausencia de esta a nivel endometrial y de la cavidad uterina cuando se analizaban volúmenes almacenados, estos mismos autores concluyen que para mejorar esta concordancia debe optimizarse la calidad de las imágenes, así como la técnica de análisis 3D.

La ecografía 3D tiene menor coste económico y precisa menos tiempo de exploración comparado con la resonancia magnética⁶⁸. La reconstrucción del plano coronal del útero en el contexto de una ecografía ginecológica toma menos de 1 minuto si lo realiza un operador no experimentado y menos de 30 segundos cuando la realiza un operador después de un entrenamiento⁶⁹. En general la aplicación de la ecografía 3D en la exploración ecográfica ginecológica, requiere una inversión adicional de tiempo que en manos expertas está entre los 3 y 5 minutos⁷⁰.

En la revisión efectuada por Alcázar y Jurado en 2011⁷¹, estos autores concluyen que la estimación de volumen 3D es más específica que la medida del grosor endometrial para la predicción de cáncer de endometrio.

En cuanto a la valoración de la infiltración miometrial, existen distintos autores^{63, 71, 72} que demuestran la capacidad de la ecografía 3D para determinar la infiltración miometrial. Alcázar JL *et al.*⁷³, observaron que la ecografía 3D era un buen método para la valoración de la infiltración miometrial en el cáncer endometrial y que además era un método reproducible, en cambio otros autores como Green RW *et al.*⁷⁴, concluyen en su estudio que la ecografía 3D tiene menos fiabilidad y menor precisión que la ecografía 2D, por lo que proponen centralizar la evaluación de estos casos en centros con grandes volúmenes de pacientes.

La infiltración del estroma cervical también ha sido estudiada desde el punto de vista ecográfico, observando que es un buen método para la valoración de la infiltración cervical. Christensen JW *et al.*, observaron que la precisión diagnóstica de la ecografía 3D fue superior a la ecografía 2D y similar a la resonancia magnética.

En cuanto al papel del power Doppler 3D, los datos son controvertidos⁷¹. El estudio de la vascularización mediante ecografía power Doppler 3D, utilizando los índices vasculares: índice de vascularización (IV), índice de flujo (IF) e índice de vascularización de flujo (IVF), se ha ido abandonando progresivamente, puesto que no se han podido confirmar los resultados preliminares en el estudio del cáncer de endometrio⁷⁵.

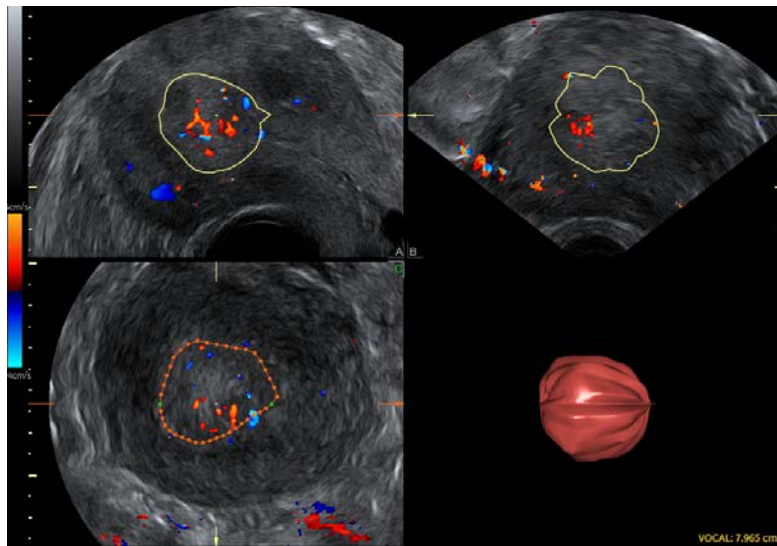


Figura 14. Imagen de los tres planos ortogonales y la obtención del volumen de la tumoración utilizando la herramienta VOCAL en un estudio ecográfico 3D.

1.8.10 Otras pruebas diagnósticas

- Tomografía computerizada (TC).
Se utilizará en la estadificación del tumor prequirúrgica haciendo un estudio del tórax y del abdomen, para realizar el estudio de extensión de la enfermedad extrapélvica incluyendo la afectación ganglionar, pero no será útil en la valoración de la infiltración miometrial del cáncer de endometrio.
- Tomografía por emisión de positrones (PET/TC).
Resulta útil en el seguimiento de la enfermedad para la valoración de recidivas. Algunos autores⁷⁶ apuntan que también podría ser útil en la valoración de la infiltración miometrial, aunque con un coste superior a otras técnicas. Recientemente hay estudios que promueven su utilidad en el estudio ganglionar, tanto a nivel pélvico como para-aórticos, pudiendo ser una herramienta útil para excluir la afectación de los ganglios para-aórticos^{77, 78, 79}.

- Marcadores tumorales, CA 125 y HE4.

Los marcadores tumorales no se realizan inicialmente de forma rutinaria a todas las pacientes con sospecha de cáncer endometrial para su diagnóstico, pero si hay algunos estudios que han observado que dichos marcadores pueden estar aumentados en estas pacientes. El CA 125 es útil en el seguimiento de la enfermedad⁸⁰.

1.9 ESTADIFICACIÓN

Una vez establecido el diagnóstico de neoplasia de endometrio, se debe proceder a la realización de un buen estudio preoperatorio previo al tratamiento que valore la extensión de la enfermedad y poder definir así la mejor estrategia terapéutica, valorando si la paciente es tributaria de tratamiento quirúrgico en función de su edad, los factores de riesgo y comorbilidad, que podrían contraindicar dicho tratamiento, o por el contrario valorar si se encuentra en estadios avanzados inoperables.

Es muy importante realizar un adecuado estudio de extensión de la enfermedad previo a cualquier tratamiento, porque en función de aquél, se determinará la radicalidad de la cirugía, así como el planteamiento de la realización de una linfadenectomía pélvica y/o aórtica, basándose en factores de riesgo como son la infiltración miometrial (objetivo de esta tesis), la afectación ganglionar y el riesgo de recidiva.

En primer lugar, se llevará a cabo una valoración clínica y estudio de extensión para realizar una primera estadificación clínica, que consistirá en:

1. **Anamnesis**, para valorar el estado general de la paciente, identificar factores de riesgo y de patologías asociadas, que puedan contraindicar una posible acción terapéutica, como por ejemplo la cirugía o quimioterapia.

2. **Exploración general y ginecológica**, así como la valoración de la vía quirúrgica.
3. **Analítica** preoperatoria completa (hemograma, pruebas de coagulación, función hepática, renal y serologías).
4. **Electrocardiograma**.
5. **Radiografía de tórax**.
6. Estudio histológico mediante una **biopsia endometrial**, para determinar tipo y grado histológico del tumor, muy importante previo a la cirugía, porque es útil en la predicción del riesgo de diseminación y de recidiva, obligando a mayor o menor radicalidad.
7. **Estudio ecográfico 2D/3D** para valorar el tamaño del tumor, localización, infiltración miometrial y del estroma cervical, así como la valoración de los anejos.
8. **Resonancia magnética**, para la valoración del tamaño tumoral, localización, infiltración miometrial y cervical, para determinar si estamos delante de posibles estadios iniciales en tumoraciones tipo I, que sólo requerirían la realización de una histerectomía con anexectomía bilateral sin la necesidad de realizar linfadenectomía, quimioterapia y radioterapia, de forma orientativa hasta el estudio anatómo-patológico definitivo. En los casos de estadios avanzados inoperables, también servirá de ayuda para su estadiaje y la planificación de la radioterapia.

Hasta el momento, ésta es la técnica más ampliamente utilizada para el estudio de extensión y determinar el grado de infiltración miometrial de forma preoperatoria, teniendo en cuenta que en los últimos años se está introduciendo la ecografía tridimensional por ser una técnica más sencilla, no invasiva, reproducible, pudiendo ser revalorada por varios observadores cuantas veces sea necesario y de bajo coste económico. Con los recientes estudios se está viendo que ambas técnicas son buenas para el diagnóstico y valoración de la infiltración endometrial, habiendo diferencias interoperator, sin evidencia de una clara superioridad de ninguna de ellas y con una

correlación con el estudio anatómico-patológico definitivo cercano al 85%^{14,71,73,81}.

9. **Tomografía computarizada**, útil para la valoración de enfermedad extrapélvica (retroperitoneal, visceral y peritoneal), pero no para la valoración de la infiltración miometrial. Por ello se recomienda utilizarla en casos de sospecha clínica de estadios avanzados y en todos los casos en los que estemos ante un cáncer de endometrio tipo II.
10. **PET-TC**, no resulta útil en el estudio de extensión inicial, pero sí podría ayudar en los casos de recidivas y en la valoración de las metástasis a distancia^{76,82}.
11. Marcador tumoral **CA 125**, al igual que el PET/TC, no sería útil inicialmente en todos los casos como predictor de la mayoría de los factores pronósticos, pero sí podría ayudar también en el seguimiento y diagnóstico de las recidivas, así como en pacientes jóvenes que deseen preservar ovarios⁸³.

En segundo lugar, se procederá al estadiaje quirúrgico:

El estadiaje definitivo del cáncer de endometrio es quirúrgico y se llevará a cabo según las normas de estadificación FIGO 2009⁸⁴ (Tabla 1) exceptuando a las pacientes inoperables por razones médicas, en cuyo caso la estadificación será clínica.

CÁNCER DE ENDOMETRIO	
ESTADIO I	Tumor confinado al cuerpo del útero (1)
IA	Invasión del miometrio o inferior a la mitad
IB	Invasión del miometrio igual o superior a la mitad
Estadio II	Tumor que invade el estroma cervical sin extenderse más allá del útero (1) (2)
Estadio III	Extensión local i/o regional del tumor (3)
IIIA	Tumor que invade serosa del cuerpo uterino y/o anejos
IIIB	Afectación vaginal y/o parametrial
IIIC	Metástasis en ganglios pélvicos y/o para aórticos.
IIIC1	Ganglios pélvicos positivos
IIIC2	Ganglios para aórticos positivos con o sin ganglios pélvicos positivos
Estadio IV	Tumor que invade mucosa de vejiga y/o recto, y/o metástasis a distancia.
IVA	Tumor que invade mucosa vesical y/o rectal
IVB	Metástasis a distancia, incluidas metástasis intraabdominales y/o ganglios inguinales.

Tabla 1: Estadificación del cáncer de endometrio según FIGO 2009.

(1) Tanto G1, G2 como G3.

(2) La afectación glandular endocervical debe considerarse como estadio I y no como estadio II.

(3) La citología positiva se debe informar separadamente sin que modifique el estadio.

1.10 TRATAMIENTO

La estrategia terapéutica se inicia con el diagnóstico tumoral por biopsia endometrial y el estudio de extensión por imagen, hasta la fecha en la mayoría de los centros por resonancia magnética.

El tratamiento del cáncer de endometrio se divide en dos grupos, el tratamiento de los tumores tipo I y el tratamiento de los tumores de tipo II.

En primer lugar y según la oncoguía de la SEGO, se deberán definir los grupos de riesgo para valorar la realización de tratamiento adyuvante¹⁴:

- Riesgo bajo: Estadio IA G1-2 (tipo I) sin afectación de los espacios linfovascuales.
- Riesgo intermedio: Estadio IB G1-2 (tipo I) sin afectación de los espacios linfovascuales.

- Riesgo intermedio-alto: Estadio IA G3 (tipo I) con o sin afectación de los espacios linfovascuales. Estadio I G1-2 (tipo I), independientemente del nivel de invasión miometrial con afectación de los espacios linfovascuales.
- Riesgo alto: Estadio IB G3 (tipo I) con o sin afectación de los espacios linfovascuales, Estadio II, Estadio III (tipo I) sin enfermedad residual y tumores tipo II.
- Riesgo avanzado: Extensión fuera de la pelvis y/o afectación de vejiga y/o recto.
- Riesgo metastásico: Estadio IVB

1.10.1 TRATAMIENTO DEL CÁNCER DE ENDOMETRIO TIPO I

1.10.1.1 Generalidades

El tratamiento de los tumores tipo I es siempre quirúrgico, siempre y cuando no haya contraindicación médica o se trate de estadios muy avanzados y sean inoperables.

La vía de abordaje del tratamiento quirúrgico de primera elección será la vía laparoscópica, dado que ha demostrado tener los mismos resultados oncológicos que la vía abdominal a largo plazo, con la ventaja de ser una cirugía menos invasiva con mejor y pronta recuperación para la paciente respecto a la cirugía abierta⁸⁵. Como alternativa se encuentra la vía vaginal en algunos casos seleccionados de pacientes con riesgo quirúrgico, en el que las otras dos vías anteriormente mencionadas estén contraindicadas.

El tratamiento se basa en realizar una histerectomía total extrafascial con anexectomía bilateral, añadiendo linfadenectomía pélvica y aorto-cava según los criterios de estadificación de la FIGO 2009.

Al inicio del tratamiento quirúrgico se realizará, en todos los casos, un estudio citológico del líquido peritoneal o del lavado peritoneal, sin que el resultado tenga impacto sobre la estadificación ni en el tratamiento posterior¹⁴.

La histerectomía radical no estaría indicada en los estadios I y II, sólo se plantearía en estadios III con afectación vaginal y/o parametrial, para obtener márgenes libres de enfermedad⁸⁶.

La linfadenectomía es importante para la estadificación del tumor y poder identificar a las pacientes de riesgo que se podrían beneficiar de un tratamiento neoadyuvante⁸⁷. La linfadenectomía consta de linfadenectomía pélvica y linfadenectomía aorto-cava hasta la vena renal izquierda^{88, 89}.

La linfadenectomía se realizará en función del estudio de extensión previo a la cirugía o en base al estudio intraoperatorio de la pieza de histerectomía, según la invasión miometrial y el grado tumoral facilitada por el patólogo en la anatomía patológica peroperatoria, teniendo en cuenta que en la literatura existe una correlación con el estudio histológico definitivo del 80-90%, por lo que en el 15% de los casos se habrá sobreestadificado o infraestadificado¹⁴, con lo que deberemos completar la cirugía con la linfadenectomía en segundo término o con tratamiento adyuvante.

En estadios iniciales la realización de una linfadenectomía no tiene intención terapéutica, sólo para el estadiaje, en cambio en estadios avanzados hay estudios que dicen que sí podría tener impacto sobre la supervivencia de las pacientes^{90, 91, 92}.

Hay que tener en cuenta que las pacientes con cáncer de endometrio tipo I sólo presentarán una afectación ganglionar en el 14% de los casos y tan sólo el 3% de ellos tendrán afectación aorto-cava aislada¹⁴, por lo que en estadios iniciales de riesgo intermedio no haría falta realizar la linfadenectomía completa hasta el

nivel aorto-cava con los riesgos que este procedimiento comporta. Así, en los casos en los que por condiciones de patología médica de la paciente o dificultad quirúrgica, tras una linfadenectomía pélvica negativa no sea posible completarla hasta el nivel aórtico, estaremos asumiendo sólo un riesgo inferior al 3% de afectación de los ganglios aorto-cavos.

1.10.1.2 Tratamiento quirúrgico según estadio FIGO

Tras la realización de una biopsia endometrial con resultado positivo para cáncer de endometrio, se procederá a la realización del estudio de extensión prequirúrgico para definir el tipo de cirugía a realizar según la clasificación FIGO:

- A. Si tras el estudio de extensión con pruebas de imagen (resonancia magnética y/o ecografía^{89 93}) y el estudio histológico peroperatorio confirman el diagnóstico de malignidad de sospecha y que el tumor se encuentra limitado al útero y cérvix (estadio I y II), se procederá de la siguiente manera:
1. Si existe la sospecha por pruebas de imagen, corroborado de forma peroperatoriamente, de que no existe infiltración miometrial o esta es inferior al 50% y el tumor presenta un grado tumoral 1-2, se realizará una histerectomía extrafascial con anexectomía bilateral.
 2. Si estamos ante la sospecha de una infiltración miometrial inferior al 50% y un grado tumoral 3 o una infiltración tumoral superior al 50% y un grado tumoral 1-2, se realizará una histerectomía extrafascial con doble anexectomía y linfadenectomía pélvica. Si la linfadenectomía pélvica es positiva, se completará el tratamiento con linfadenectomía aorto-cava.
 3. Si la sospecha es una infiltración miometrial superior al 50% con grado tumoral 3 o infiltración del estroma cervical, se realizará una histerectomía total, (siendo la histerectomía radical opcional), anexectomía bilateral y linfadenectomía pélvica y aorto-cava.

B. Si existe la sospecha de que el tumor está afectando de forma extrauterina y por lo tanto se trata de estadios avanzados (estadio III y IV) se estará ante dos supuestos:

1. Si hay evidencia de extensión pélvica o abdominal, se llevará a cabo una citorreducción quirúrgica con una histerectomía total, anexectomía bilateral y una linfadenectomía pélvica y aorto-cava, lo cual mejora el intervalo libre de enfermedad y la supervivencia global de estas pacientes^{94, 95, 96}.

En los casos de afectación ovárica y ante la duda de que se esté ante un estadio IIIA o un cáncer de ovario sincrónico, se actuará como si se tratase de un cáncer de ovario, realizando una estadificación completa.

2. Las pacientes con sospecha de extensión a distancia no serán candidatas de cirugía radical, pudiéndose realizar en algunos casos de pacientes con buen estado general, una histerectomía con anexectomía bilateral de forma paliativa.

C. En los casos de pacientes inoperables por patología médica, se les puede ofrecer alternativas terapéuticas como la radioterapia externa con o sin braquiterapia y quimioterapia según el estadio. Como segunda opción tenemos el tratamiento hormonal paliativo.

Si el diagnóstico histológico definitivo confirma las sospechas de la estadificación prequirúrgica, se actuará según la clasificación FIGO y valoraremos la necesidad de tratamiento adyuvante complementario según el estadio. Sólo en un 15%¹⁴ de los casos no habrá correlación anatomo-patológica y habrá que revalorar el caso individualmente y completar el tratamiento según la clasificación FIGO, si así fuese necesario.

1.10.1.3 Ganglio centinela

La utilización de la técnica del ganglio centinela en el estadiaje del cáncer de endometrio se recomienda en la mayoría de los estudios a modo de complemento de la linfadenectomía según los criterios FIGO¹⁴.

- Criterios de inclusión: Pacientes diagnosticadas de cáncer de endometrio en estadios iniciales I y II, cuya afectación tumoral se limita al útero y cérvix. La cirugía se realizará vía laparoscópica preferentemente y se excluirán aquellas pacientes que hayan sido irradiadas a nivel pélvico o a nivel abdominal.
- Técnica utilizada: En la literatura están descritas múltiples técnicas de inyección del trazador, pero la que más se está utilizando, probablemente por su facilidad a la hora de aplicarlo, es la inyección cervical superficial y profunda a las 3 y 9 horarias. Los trazadores más utilizados son el tecnecio 99 (Tc99m) y el verde de indocianina.
- Aportaciones del ganglio centinela: La gran aportación de la biopsia selectiva del ganglio centinela es la ultraestadificación histológica, molecular e inmunohistoquímica, lo cual permite un estudio más detallado de la afectación ganglionar respecto a las técnicas utilizadas hasta el momento. La probabilidad de encontrar afectación del ganglio centinela es tres veces mayor, lo cual hace pensar que existe un 15% de pacientes con falsos negativos y por lo tanto infraestadificadas tras una linfadenectomía convencional¹⁴.

1.10.1.4. Tratamiento adyuvante según estadio FIGO.

1.10.1.4.1. Factores de riesgo.

Los factores de riesgo a considerar para decidir añadir tratamiento adyuvante tras la cirugía con quimioterapia, radioterapia o tratamiento hormonal, son los siguientes (NCCN Guidelines 2012):

- Edad superior a 60 años.
- Afectación del espacio linfovascular.
- Afectación del segmento inferior del útero (afectación de tejido glandular del cérvix).
- Tamaño tumoral por encima de 20 mm.

Otros factores adicionales de mal pronóstico incluidos en la estadificación FIGO son¹⁴.

- Infiltración miometrial superior al 50%
- Alto grado histológico: tipo I grado 3 y tipo II cualquier grado.
- Afectación ganglionar.
- Afectación del estroma cervical.
- Extensión extrauterina.

1.10.1.4.2. Radioterapia.

La radioterapia se utiliza en los casos de riesgo de recidiva intermedio y alto para el control de la enfermedad a nivel local y regional, dado que se ha visto que ésta tiene un impacto sobre el intervalo libre de enfermedad, pero no sobre la supervivencia global de la enfermedad para estadios iniciales.

Las indicaciones para aplicar radioterapia como tratamiento adyuvante en el adenocarcinoma de endometrio se basan primordialmente en la profundidad de la invasión del tumor. Así, una infiltración miometrial superior al 50% será considerada como un factor de riesgo para añadirla. Otro criterio será el grado de diferenciación tumoral, a todos los tumores G3, y a los G1 y G2 con factores de riesgo, se les añadirá tratamiento con radioterapia. También se complementará el tratamiento con radioterapia a todas las pacientes con cirugía incompleta y finalmente a las pacientes en estadio IVB se les podrá plantear tratamiento paliativo con radioterapia externa y otros tratamientos adyuvantes¹⁴.

El uso de la radioterapia, en los casos de bajo riesgo, se debería dejar únicamente para las pacientes con factores de mal pronóstico, para poder tener una alternativa terapéutica en casos de adenocarcinoma endometrial con recidivas locales y/o regionales^{14, 97, 98}.

1.10.1.4.3. Quimioterapia

El tratamiento quimioterápico será útil y considerado como primer tratamiento adyuvante en estadios avanzados IIIC y IVA tras una cirugía primaria, dado que aumenta la supervivencia global hasta en un 25%¹⁴ comparado con la radioterapia abdominal total. En estos casos no se debe olvidar añadir radioterapia pélvica y aorto-cava secuencial, por la alta tasa de recidivas que presentan estos tumores en dichos estadios. También se podría plantear añadir quimioterapia al tratamiento con radioterapia, a pacientes en estadios iniciales de alto riesgo de recidiva en tumores tipo I, como son las que presentan un grado tumoral 3 en estadios IB con factores de riesgo y estadios II, estadios IIIA y B, dado que dicha asociación secuencial, parece aumentar el periodo libre de enfermedad y muerte en un 36%^{14 99}.

Se ha demostrado que los tratamientos combinados con dos fármacos son superiores a la monoterapia con mejores índices de respuesta¹⁰⁰.

1.10.1.4.4. Hormonoterapia

En general los cánceres de endometrio con receptores positivos para progesterona presentan una mayor supervivencia, aunque la diferencia no es estadísticamente significativa en estadios iniciales I y II¹⁰¹.

El tratamiento hormonal con gestágenos de los tumores de endometrio tipo I que han sido bien estadificados quirúrgicamente, no se ha demostrado que influya de forma positiva en la aparición de recidivas, por lo que dicho tratamiento se reserva para pacientes sin deseo genésico cumplido que deseen un tratamiento conservador, pacientes inoperables por patología médica que no deseen someterse a una cirugía, aquellas pacientes que no sean tributarias a tratamiento radioterápico, pacientes que se encuentren en estadios muy avanzados de la enfermedad o casos de recidivas con tumores bien diferenciados y con receptores hormonales. En estos casos, hay artículos que hablan de respuestas cercanas al 25%¹⁴.

1.10.1.5. Tratamiento de las recidivas.

Para el tratamiento de las recidivas y siguiendo las recomendaciones de la oncoguía de la SEGO¹⁴, tendremos que valorar primero si se trata de una metástasis local o a distancia, si la paciente ha estado irradiada anteriormente y por último, para decidir el tratamiento más correcto, será muy importante valorar el estado general de la paciente, para ver cuál es el tratamiento más adecuado en cada caso.

1.10.2 TRATAMIENTO DEL CÁNCER DE ENDOMETRIO TIPO II

Los cánceres de endometrio tipo II, como los tipos serosos y los de células claras, son considerados de entrada como lesiones de alto grado por su capacidad de producir metástasis a distancia, incluso en estadios iniciales.

1.10.2.1 Tratamiento quirúrgico según estadio FIGO

La vía de abordaje de elección, siempre que no se tenga la sospecha de una carcinomatosis, será lo menos invasiva posible, por lo que si las condiciones de la paciente lo permiten se escogerá la vía laparoscópica.

Al inicio del tratamiento quirúrgico se realizará en todos los casos un estudio citológico del líquido peritoneal o del lavado abdominal, aunque no afecte la estadificación ni la decisión del tratamiento adyuvante. Posteriormente se llevará a cabo una cirugía de estadificación, realizando una revisión exhaustiva de la cavidad y toma de biopsias peritoneales, seguida de la histerectomía total, doble anexectomía, linfadenectomía pélvica y aorto-cava completa, omentectomía y biopsias peritoneales.

1.10.2.2. Tratamiento adyuvante según estadio FIGO.

Los tumores endometriales de células claras y serosos, dado su alto riesgo de recidiva local y a distancia, serán siempre tributarios de tratamiento adyuvante con quimioterapia. Sólo los casos en los que tras su estadificación quirúrgica completa se confirme un estadio IA sin ninguna infiltración miometrial o < menor al 50% y resto de estudios negativos, se podría plantear no añadir quimioterapia adyuvante y añadir únicamente braquiterapia al tratamiento quirúrgico. En los casos en los que el tumor se encuentre sobre un pólipo, se valorará realizar el

seguimiento de estas pacientes sin añadir ningún tratamiento adyuvante¹⁰². En el resto de los estadios, dado que los tumores tipo II recidivan de forma más frecuente a nivel extrapélvico, se aconseja iniciar el tratamiento adyuvante de este tipo de tumores tras la cirugía con quimioterapia seguido de la radioterapia. En los estadios avanzados inoperables de entrada, se podrá plantear tratamiento con quimioterapia neoadyuvante y cirugía de intervalo si hay buena respuesta.

Actualmente no hay suficientes estudios que nos permitan dejar de añadir la radioterapia al tratamiento de este tipo de tumores, por lo que al igual que la quimioterapia, se añadirá en todos los estadios¹⁴.

1.10.2.3. Tratamiento de las recidivas.

Se individualizará cada caso, pero en general se tratarán como si se tratase de una recidiva de cáncer epitelial ovárico y se seguirá el protocolo de tratamiento utilizado en las recidivas de cáncer de ovario.

1.10.3. TRATAMIENTO CONSERVADOR.

El tratamiento conservador del cáncer de endometrio es una opción en aumento debido a la edad más temprana en el diagnóstico y al retraso de la maternidad. Alrededor del 5-6% de los cánceres de endometrio se diagnostican entre los 35 y 44 años y hasta el 1,6% entre los 20 y 34 años¹⁴.

Cada vez habrá más pacientes en la consulta que demandarán y optarán por un tratamiento conservador para poder conservar el útero y cumplir su deseo genésico. Por todo ello, será muy importante realizar un buen diagnóstico del cáncer y valorar el grado de infiltración del tumor para poder ofrecer alternativas terapéuticas conservadoras.

Sólo se llevará a cabo en casos excepcionales, con aceptación de riesgos derivados de la preservación uterina y con las siguientes condiciones:

1. Premenopausia con deseo gestacional.
2. No evidencia de Síndrome de Lynch, porque son tumores que responden peor al tratamiento hormonal puesto que no son secundarios a un hiperestrogenismo.
3. Estadio clínico IA grado 1, siempre y cuando se traten de carcinomas endometrioides y por lo tanto de tumores endometriales tipo I sin infiltración miometrial objetivable con las pruebas de imagen.

Aunque los tumores en estadios IA incluyen los casos de carcinomas no infiltrantes o que infiltran menos de la mitad del miometrio, en la literatura no existe evidencia científica de que en los casos de tumores infiltrantes y los grados 2 y 3, sea segura la utilización de tratamientos conservadores¹⁴.

4. Ausencia de patología ovárica sospechosa evaluada por pruebas de imagen, puesto que hasta en un 25%¹⁴ de casos podemos encontrar un cáncer de ovario de forma sincrónica. Por ello, también será muy importante que la paciente tenga conocimiento de este riesgo que deberá asumirse en caso de tratamiento conservador con preservación ovárica.
5. Las pacientes tienen que poder ser sometidas a un control estricto durante todo el tratamiento.
6. Deberemos completar el tratamiento quirúrgico tras finalizar el deseo genésico, fracaso terapéutico del tratamiento conservador después de entre nueve y doce meses o ante la presencia de recidivas.

El tratamiento conservador consistirá en:

1. En primer lugar, se descartará infiltración miometrial y patología anexial con ayuda de un estudio ecográfico vía transvaginal o la resonancia magnética con contraste. El estudio ecográfico facilitará rapidez y facilidad diagnóstica con menor coste económico con resultados similares a la resonancia, sobre todo si se añade la ecografía 3D al estudio convencional 2D. La resonancia y el TC permitirán realizar un estudio ganglionar y descartar enfermedad a

distancia, útil en pacientes en las que el estudio ecográfico es de peor calidad⁹³.

2. En segundo lugar, se realizará una histeroscopia diagnóstica que nos permitirá valorar toda la cavidad endometrial y el grado de afectación del tumor, así como realizar biopsias dirigidas para obtener el tipo y grado tumoral.
3. Si resulta factible, se procederá a la exéresis del tumor vía histeroscópica con resección del miometrio adyacente y si se opta por preservación ovárica, se puede plantear realizar a la paciente una salpingectomía bilateral.
4. Al tratamiento quirúrgico se añadirá tratamiento médico con progestágenos durante un año. Durante el tiempo de tratamiento médico, se debe realizar un control exhaustivo de la paciente mediante un control histeroscópico y ecográfico endometrial y toma de biopsias cada tres meses. La respuesta completa tras el tratamiento conservador está cercana al 75% y la tasa de recidivas tras una respuesta completa y tratamiento de mantenimiento está alrededor del 40-45%¹⁴, por ello si a los nueve o doce meses de tratamiento conservador persiste enfermedad, se recomienda finalizar el tratamiento y optar por un tratamiento quirúrgico definitivo. Se procederá de la misma manera en los casos de recidivas durante el seguimiento.

1.11. SEGUIMIENTO

1.11.1. SEGUIMIENTO DEL CÁNCER DE ENDOMETRIO TIPO I DE RIESGO BAJO.

Es muy difícil determinar cuál es la mejor estrategia a seguir en el control de pacientes con una remisión completa de la enfermedad tras ser tratadas por un cáncer de endometrio y que tenga un impacto en la supervivencia global.

Las técnicas que han demostrado ser más efectivas con menor coste, son las de educar a la paciente a reconocer los síntomas de posibles recidivas como sangrado vaginal, distensión y dolor abdominal, masa pélvica, cambios en los hábitos deposicionales, astenia y pérdida de peso. También es muy importante educar a las pacientes para que lleven un estilo de vida saludable, realizando ejercicio de forma regular y evitando el sobrepeso con dietas equilibradas. Existe una escasa evidencia en la literatura que el realizar citologías de cúpula vaginal y pruebas de imagen, nos permitan detectar recurrencias precoces¹⁰³.

- Durante los dos primeros años se realizarán controles clínicos que se practicarán cada seis meses con:
 - Exploración física que incluirá tacto vaginal y de no ser posible, tacto rectal, con exploración de la pelvis y el abdomen.
 - Citología de cúpula vaginal.
 - Estudio ecográfico.
 - Analítica pudiendo incluir el CA 125 (aunque no hay evidencias para los tumores de bajo riesgo).
 - Se pueden añadir otras pruebas más específicas como una tomografía computerizada o una radiografía de tórax en función de la sintomatología de la paciente y de los hallazgos clínicos.
- Desde el tercer hasta el quinto año, se realizarán controles anuales siguiendo el apartado anterior y teniendo en cuenta que en muchas de las pruebas que se hacen de forma rutinaria en muchos centros no hay evidencia de su utilidad para el diagnóstico de la recidiva, por lo que se incluirán o no en el seguimiento según protocolos de cada centro.
- A partir del quinto año, se pasará a realizar controles clínicos habituales.

1.11.2. SEGUIMIENTO DEL CÁNCER DE ENDOMETRIO TIPO I DE RIESGO INTERMEDIO-ALTO Y DE LOS TUMORES TIPO II.

- Durante los dos primeros años los controles se realizarán cada tres/seis meses con:
 - Exploración física que incluirá tacto vaginal y de no ser posible, tacto rectal con exploración de la pelvis y el abdomen.
 - Citología de cúpula vaginal.
 - Ecografía bidimensional.
 - Analítica donde valoraremos incluir el marcador tumoral CA 125 en los casos de estadios avanzados y tumores tipo II, sobre todo en aquellos casos en los que ya se encontraba elevado en el momento del diagnóstico.
 - Valorar la incorporación de forma anual de una tomografía computerizada y de una radiografía de tórax.
- Desde el tercer hasta el quinto año, se realizarán los mismos controles pudiéndolos llevar a cabo de forma semestrales o anuales.
- A partir del quinto año, pasaremos a realizar controles clínicos habituales.

1.12. PREVENCIÓN

No existe una prevención específica para el cáncer de endometrio, pero sí se recomienda:

En cuanto a la prevención primaria, sólo podremos incidir sobre el estilo de vida saludable y sobre los factores de riesgo del cáncer endometrial, evitando obesidad, hipertensión, diabetes mellitus y ciclos anovulatorios.

Y sobre la prevención secundaria, algunos centros proponen:

- Realizar estudio ecográfico e histeroscópico ante una citología cervical con presencia de histiocitos o células endometriales en ausencia de menstruación.
- Estudio ecográfico y eventual histeroscopia ante hemorragia uterina anómala.
- Estudio histeroscópico ante una imagen ecográfica sospechosa para la valoración de la cavidad y toma de biopsias.



2. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS



2. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

2.1 JUSTIFICACIÓN DE LA CONVENIENCIA DE LLEVAR A CABO EL PROYECTO

El tratamiento, pronóstico, evolución y la supervivencia de las pacientes con cáncer de endometrio están condicionados principalmente por el grado de infiltración miometrial y el grado histológico.

La importancia de realizar un diagnóstico temprano del cáncer de endometrio se debe a la relación existente entre el diagnóstico de la enfermedad en estadios iniciales y una mejor supervivencia⁶.

La ecografía convencional 2D, preferentemente vía transvaginal, es la prueba diagnóstica de primera elección en la evaluación de la patología del endometrio y la cavidad uterina. Existen diversos estudios que relacionan la medición del grosor endometrial con la presencia de carcinoma de endometrio. El valor de este grosor, asociado a otros factores como estatus menopáusico, sintomatología clínica y hallazgos ecográficos entre otros, confieren un riesgo de padecer cáncer de endometrio para el grupo estudiado^{29, 31, 34}.

Por otro lado, la ecografía 2D es útil en la valoración de la interfase endometrio-miometrio, ya que la alteración de esta línea de unión es muy sugestiva de neoformación endometrial. Adicionalmente, la valoración de esta interfase tiene importancia en la planificación quirúrgica de las pacientes con cáncer de endometrio.

La ecografía tridimensional o ecografía 3D, presenta una ventaja sobre la ecografía convencional o 2D, la adición del plano coronal a los planos sagital y transversal que proporcionan la ecografía convencional. Ello permite realizar una reconstrucción espacial o volumétrica del órgano que se está estudiando, en nuestro caso del útero y más concretamente de la cavidad uterina.

La ecografía 3D a través de sus herramientas permite visualizar volumétricamente las tumoraciones cavitarias y la evaluación de diversos parámetros, como la infiltración miometrial en el caso de las tumoraciones malignas del endometrio, la vascularización en dichas tumoraciones, así como la afectación cervical.

Además, la ecografía 3D permite revisar volúmenes completos sin estar la paciente presente y volver a evaluar la pelvis, independientemente de la forma en la que el operador lo hizo inicialmente. A partir de las adquisiciones de volumen realizadas se pueden obtener imágenes completas de toda la pelvis. Estas pueden ser revisadas y reevaluadas en cualquier plano por un operador diferente, lo que hace que la técnica sea menos operador dependiente que la ecografía convencional^{65, 104}.

La utilización de imágenes volumétricas en tomografía computarizada (TC) y resonancia magnética (RM) viene realizándose desde décadas. La incorporación de la tecnología tridimensional supone uno de los avances más importantes en la ecografía moderna, puesto que esta técnica presenta la capacidad de desafiar y reemplazar otras formas de reconstrucción espacial de la pelvis.

La ecografía 3D con la reconstrucción coronal del útero debería estar incluida en la mayoría de las ecografías pélvicas realizadas en la actualidad. La ecografía 2D estándar ya no es suficiente para demostrar muchos de los trastornos pélvicos de las pacientes. También están evolucionando nuevas técnicas para estadificar los cánceres ginecológicos con ecografía 3D, incluidos los tumores endometriales y el grado de invasión del miometrio y el cuello uterino y los tejidos circundantes¹⁰⁵.

En este contexto, el proyecto que se presenta pretende evaluar la aportación de la ecografía 3D, una tecnología de fácil acceso y de menor coste económico que otras técnicas de imagen en la evaluación del cáncer de endometrio, valorando la infiltración miometrial y la afectación cervical.

2.2. HIPÓTESIS DE TRABAJO

El diagnóstico del cáncer de endometrio se basa en la información obtenida a partir de datos clínicos tanto de la anamnesis como de la exploración clínica, así como de datos que aportan las técnicas de diagnóstico por la imagen.

La ecografía convencional o 2D debe considerarse como la técnica de diagnóstico por imagen de primera elección para confirmar o descartar la presencia de patología endometrial¹⁴. El diagnóstico de confirmación de neoplasia endometrial lo constituye el estudio histológico, que determinará el tipo y grado histológico del tumor. La biopsia endometrial puede realizarse a ciegas, o mediante una técnica de visualización directa como es la histeroscopia, que permitirá la biopsia dirigida de las lesiones sospechosas de malignidad, así como la valoración de la afectación cervical.

La resonancia magnética es una técnica de imagen ampliamente utilizada en el estudio del cáncer de endometrio para valorar el tamaño del tumor, grado de infiltración miometrial, cervical y vaginal. También es útil para la estadificación tumoral en la evaluación de la afectación ganglionar².

La ecografía tridimensional o ecografía 3D es una técnica no invasiva, reproducible, de bajo coste económico y bien tolerada por las pacientes, cuya gran aportación es la obtención del tercer plano el cual, mediante las distintas herramientas que ofrece el 3D, permite la completa visualización del útero tanto del miometrio como de la cavidad uterina, así como del cérvix uterino, constituyendo una alternativa válida a la resonancia magnética en el estudio de la patología maligna endometrial^{68, 71, 73}. Por ello, es razonable considerar que la ecografía tridimensional es una buena técnica para el diagnóstico preciso del cáncer de endometrio y la valoración de la infiltración miometrial y cervical.

La hipótesis de trabajo del presente estudio es que la ecografía tridimensional sería una técnica eficaz en el diagnóstico del cáncer de endometrio en la valoración de la infiltración miometrial y cervical.

2.3. OBJETIVOS

2.3.1 OBJETIVOS PRINCIPALES:

1. Evaluar la eficacia diagnóstica de la ecografía tridimensional (3D) en la valoración de la infiltración miometrial mayor o menor del 50% y de la afectación cervical, comparado con el diagnóstico histológico como *gold standard*.
2. Evaluar la concordancia entre la ecografía 3D y la resonancia magnética en el estudio de la infiltración miometrial y cervical.
3. Evaluar el grado de concordancia entre las medidas de la tumoración observadas por la ecografía tridimensional y las obtenidas tras el estudio histológico definitivo.

2.3.2 OBJETIVOS SECUNDARIOS:

1. Establecer la eficacia diagnóstica de la ecografía tridimensional en el diagnóstico del cáncer de endometrio, comparada con el *gold standard* que es el estudio histológico definitivo.
2. Obtener datos epidemiológicos del cáncer de endometrio.



3. MATERIAL Y MÉTODOS



3. MATERIAL Y MÉTODOS

3.1 POBLACIÓN A ESTUDIO

La población a estudio está constituida por pacientes que acuden para la realización de una ecografía ginecológica al Servicio de Diagnóstico Ginecológico por Imagen del Departamento de Obstetricia, Ginecología y Reproducción del Hospital Universitario Dexeus de Barcelona, en el contexto de la revisión ginecológica anual o por sospecha de patología ginecológica.

Se han incluido de forma retrospectiva aquellas pacientes con cáncer de endometrio diagnosticadas y tratadas entre los años 2007 y 2018, así como una muestra de pacientes sin patología o con patología benigna diagnosticada en el mismo periodo.

A todas las pacientes incluidas en el estudio, además de la ecografía convencional bidimensional, se les practicó una ecografía tridimensional con adquisición y almacenamiento del volumen 3D para posterior reconstrucción.

Todas las pacientes incluidas en el estudio con sospecha de neoplasia tenían resultado histológico definitivo y resonancia magnética, excepto una paciente a la que no se le pudo realizar la resonancia, por ser una paciente portadora de un stent coronario.

Criterios de inclusión:

A. Pacientes con sospecha de malignidad

- Pacientes a las que se les realizó una ecografía transvaginal convencional y una ecografía tridimensional en el Servicio de Diagnóstico Ginecológico por la Imagen del Departamento de Obstetricia, Ginecología y Reproducción en el período 2007-2018 con sospecha ecográfica de malignidad.
- Pacientes a las que se les realizó estudio histeroscópico y/o resonancia magnética tras la sospecha ecográfica de malignidad.

- Todas las pacientes con sospecha de malignidad y estudio histológico definitivo.

B. Pacientes sin sospecha de malignidad.

- Muestra de pacientes a las que se les realizó una ecografía transvaginal convencional y una ecografía tridimensional en el Servicio de Diagnóstico Ginecológico por la Imagen del Departamento de Obstetricia, Ginecología y Reproducción en el período 2007-2018 con diagnóstico ecográfico de normalidad o patología benigna del endometrio y la cavidad uterina, con diagnóstico histeroscópico, histológico o seguimiento ecográfico de confirmación, para realizar el cálculo de la eficacia diagnóstica de la ecografía tridimensional en el cáncer de endometrio.

Criterios de exclusión:

- Imposibilidad de realizar la exploración vía transvaginal.
- No disponibilidad de estudio histológico definitivo en los casos de sospecha de malignidad.

3.1.1 SELECCIÓN DE PACIENTES

Para la realización de este estudio se preparó un conjunto de volúmenes 3D para ser evaluados por el observador (MS) tras una formación teórica específica en adquisición y trabajo de los volúmenes de las tumoraciones endometriales y un entrenamiento práctico de 160 horas. Los volúmenes incluían:

- Pacientes con normalidad del endometrio y la cavidad uterina con confirmación histeroscópica, seguimiento ecográfico o estudio histológico.
- Pacientes con patología benigna del endometrio y/o de la cavidad uterina con confirmación histeroscópica, seguimiento ecográfico o estudio histológico.

- Pacientes con patología endometrial maligna a las que se les había realizado histeroscopia y/o resonancia magnética, así como estudio histológico.

Se evaluaron los volúmenes 3D de las 340 pacientes incluidas en el estudio para confirmar normalidad, benignidad o malignidad del endometrio, con el objetivo de demostrar que la ecografía 3D es una técnica eficaz en el diagnóstico del cáncer de endometrio y poder realizar posteriormente la valoración de la infiltración miometrial en las pacientes con sospecha de neoplasia de endometrio, que es el objetivo principal de este estudio.

Se valoraron los siguientes parámetros ecográficos:

- Tamaño tumoral, expresado en mm.
- Volumen de la tumoración, expresado en cm^3 .
- Vascularización de la tumoración, con un score del 1 al 4, de menor a mayor vascularización
- Infiltración del miometrio $>$ o $<$ al 50% del grosor miometrial, incluyendo en las infiltraciones $<$ 50%, las tumoraciones con ausencia de infiltración tumoral.
- Infiltración del estroma cervical valorando la presencia o ausencia de infiltración.
- Calidad de la captura 3D: Se valoró la calidad de la adquisición 3D en una escala del 1 al 7 de peor a mejor calidad de captura.

En el momento de realizar el análisis volumétrico, el observador desconocía tanto la orientación de la ecografía convencional, como los datos de la histeroscopia, la resonancia magnética y el estudio histológico.

Únicamente disponía de la información de la edad y la clínica de la paciente.

Los 340 volúmenes 3D incluidos, correspondían a pacientes que se realizaron la ecografía 2D y adquisición de volumen 3D entre los años 2007 y 2018. De éstas, se descartaron 19 pacientes con sospecha de cáncer endometrial por no presentar un estudio histológico definitivo.

En el análisis final se incluyeron 321 pacientes a las que se les había realizado una ecografía 2D y adquisición de volumen 3D. De éstas, a 120 pacientes se les realizó una resonancia magnética y a 309, se les realizó una histeroscopia, 90 de las cuales con biopsia endometrial. En 303 pacientes se obtuvo estudio histológico definitivo. En los casos de patología maligna se utilizó el estudio histológico definitivo como *gold standard* en todas las pacientes para confirmar el diagnóstico de cáncer de endometrio y valorar la infiltración miometrial y cervical. En 4 pacientes se realizó únicamente seguimiento ecográfico para confirmación de benignidad o normalidad y en 14 pacientes fue la histeroscopia la que diagnosticó normalidad (Figura 15).

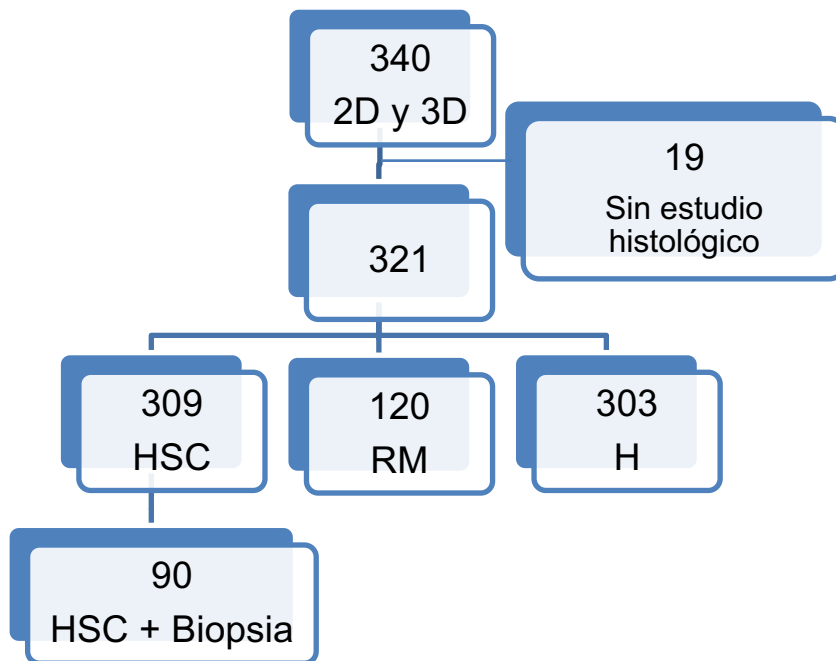


Figura 15: Diagrama de flujo de las pacientes incluidas en el estudio.

2D y 3D= Ecografía 2D y 3D; HSC= Histeroscopia; RM= Resonancia magnética; H= Estudio histológico.

3.1.2 CARACTERÍSTICAS DE LA POBLACIÓN ESTUDIADA

3.1.2.1 Las variables estudiadas fueron:

- Demográficas:
 - Edad de la paciente.
 - Índice de masa corporal.
 - Menopausia.
 - Motivo de consulta.

- Ecográficas:
 - Sospecha ecográfica de benignidad vs malignidad.
 - Tamaño y volumen tumoral.
 - Infiltración tumoral < o > al 50% del grosor miometrial.
 - Infiltración tumoral del estroma cervical.
 - Vascularización tumoral.
 - Calidad de la adquisición del volumen 3D.

- Resonancia Magnética:
 - Infiltración tumoral del miometrio < o > al 50%.
 - Infiltración tumoral del estroma cervical.

- Parámetros tumorales definitivos del estudio histológico según la clasificación WHO 2014².
 - Tamaño tumoral.
 - Tipo histológico tumoral.
 - Grado histológico tumoral.
 - Infiltración miometrial < o > al 50%, incluyendo en las infiltraciones < 50% las tumoraciones con ausencia de infiltración tumoral.
 - Infiltración del estroma cervical.

- Hallazgos histeroscópicos.
- Tipo de intervención quirúrgica.

- Líquido peritoneal.
- Afectación ganglionar.
- Tumor sincrónico de ovario.
- Tiempo transcurrido entre el diagnóstico y la cirugía.
- Estadío.

3.1.2.2 Definición de las variables:

- Motivo de consulta que presentó la paciente y que propició la realización del estudio ecográfico: Hallazgo ecográfico en el contexto de la revisión ginecológica anual, sangrado anómalo premenopáusico (sangrado excesivo, spotting), sangrado postmenopáusico, segunda opinión y otros (algias inespecíficas, seguimiento de neoplasia de mama, nódulo mamario, retirada de DIU, seguimiento de hiperplasia endometrial, pérdida de peso, coitorragias, conización, control postaborto, y control postparto).
- Vascularización tumoral 3D: Se valorará con un score que va del 1 al 4, siendo score 1 cuando no hay presencia de vascularización, score 2 cuando la vascularización es mínima, score 3 si la vascularización es moderada y score 4 si la vascularización es abundante.
- Calidad de la imagen 3D: Se puntuará entre el 1 y el 7, siendo 1 muy mala calidad y 7 muy buena calidad.
- Tipo histológico de los tumores epiteliales del endometrio según la OMS (2014)¹⁴:
 - Adenocarcinoma endometriode y sus variantes
 - Adenocarcinoma mucinoso
 - Adenocarcinoma seroso
 - Adenocarcinoma de células claras
 - Tumores neuroendocrinos
 - Adenocarcinoma mixto
 - Carcinoma indiferenciado y desdiferenciado
- Grado histológico tumoral según FIGO:

- G1 tumor bien diferenciado (< 5% de tumor sólido).
 - G2 Moderadamente diferenciado (entre el 6 y el 50% de tumor sólido).
 - G3 Poco diferenciado (> 50% de tumor sólido).
- Infiltración miometrial para la ecografía 3D, resonancia magnética e histología: Se clasificarán como infiltración miometrial superior al 50% o infiltración miometrial inferior al 50% incluyendo en este último grupo la ausencia de infiltración miometrial.
- Infiltración cervical para la ecografía 3D, resonancia magnética e histología:
- Si: Invasión del estroma cervical
 - No: Ausencia de infiltración del estroma cervical.
- Hallazgos histeroscópicos de benignidad vs malignidad. La sospecha de hiperplasia endometrial fue considerada como patología benigna.
- El tipo de intervención quirúrgica realizada a las pacientes incluidas en el estudio se hizo siguiendo la estadificación de la Federación Internacional de ginecología y obstetricia (FIGO) 2009 del cáncer de endometrio y las recomendaciones de la oncología de la SEGO 2016¹⁴.
- Histerectomía (en casos selectivos).
 - Histerectomía y anexectomía bilateral
 - Histerectomía, anexectomía bilateral y técnica del ganglio centinela.
 - Histerectomía, anexectomía bilateral, técnica del ganglio centinela y linfadenectomía pélvica.
 - Histerectomía, anexectomía bilateral, técnica del ganglio centinela, linfadenectomía pélvica y linfadenectomía aórtica.
 - Histerectomía, anexectomía bilateral y linfadenectomía pélvica.
 - Histerectomía, anexectomía bilateral, linfadenectomía pélvica y linfadenectomía aórtica.
- Afectación ganglionar:
- No valorado el estudio ganglionar
 - Ningún ganglio afecto

- Ganglio centinela afecto
 - Ganglios pélvicos afectados
 - Ganglios aórticos afectados
 - Cualquier combinación entre ellos
 - Todos los ganglios afectados.
- Líquido peritoneal:
- Negativo para células malignas.
 - Positivo para células malignas.
- Estadificación de las pacientes del estudio según FIGO 2009:
- Estadio I: El tumor está confinado al cuerpo uterino tanto en tumores G1, G2 como G3 y puede haber afectación glandular endocervical.
 - IA: No hay invasión del miometrio o la invasión es inferior a la mitad del espesor de éste.
 - IB: La invasión miometrial es igual o superior a la mitad del grosor del miometrio.
 - Estadio II: El tumor invade el estroma cervical sin extenderse más allá del útero en los grados tumorales 1, 2 y 3.
 - Estadio III: El tumor presenta una extensión local y/o regional del tumor más allá del útero.
 - IIIA: Si el tumor invade serosa uterina y/o anejos.
 - IIIB: Si existe afectación vaginal y/o parametrial.
 - IIIC: Cuando existen metástasis en ganglios pélvicos y/o para-aórticos.
 - IIIC1: Existe afectación de los ganglios pélvicos.
 - IIIC2: Existe afectación de los ganglios para-aórticos con o sin afectación de los ganglios pélvicos.
 - Estadio IV: En este estadio el tumor invade la mucosa vesical y/o rectal, y/o metástasis a distancia.
 - IVA: Si el tumor invade mucosa vesical y/o rectal.
 - IVB: Cuando se producen metástasis a distancia, incluidas las metástasis intra-abdominales y/o de los ganglios inguinales.

3.2 EVALUACIÓN DE LA ECOGRAFÍA 3D

A todas las pacientes incluidas en el estudio se les realizó una ecografía convencional y una ecografía tridimensional con captura de volumen y almacenamiento en work-station específica para tal fin y para la realización del post-procesado.

Se evaluaron los volúmenes de la ecografía 3D de todas las pacientes incluidas en el estudio tras la realización del estudio ecográfico en 2D para confirmar normalidad, benignidad o malignidad y realizar el cálculo de eficacia diagnóstica.

En las pacientes con sospecha ecográfica de cáncer de endometrio, se valoró de forma subjetiva la presencia de infiltración miometrial $>$ o $<$ del 50%, así como la infiltración cervical y se compararon con los resultados de la resonancia magnética y/o de la histeroscopia y el estudio histológico definitivo, para ello se buscó, en cualquiera de los tres planos ortogonales del tumor, donde había la menor distancia del tumor a serosa para valorar la infiltración miometrial. Adicionalmente se evaluaron otros parámetros como el tamaño y volumen de la tumoración, así como la vascularización.

En las pacientes en las que se sospechó patología benigna, se realizó asimismo cálculo de tamaño tumoral y estudio de la vascularización.

En el momento de evaluar los volúmenes 3D, se desconocía el resultado de la resonancia magnética, del estudio histeroscópico y el diagnóstico histológico definitivo.

3.3 TÉCNICAS DIAGNÓSTICAS

3.3.1 UTILLAJE

3.3.1.1 Ecografía convencional y ecografía 3D

A todas las pacientes se les realizó una exploración ecográfica con un equipo de ecografía 3D con power Doppler: Voluson™ 730 Expert (GE Healthcare, Milwaukee, USA), con una sonda o transductor vaginal de frecuencia variable 2.9-10 MHz y Voluson™ E8/ E10 (GE Healthcare, Milwaukee, WI), con una sonda vaginal de frecuencia 5-9 MHz (Figura 16 y 17).

Las características utilizadas durante las exploraciones realizadas en Voluson™ 730 (Expert GE Healthcare, Milwaukee, USA) son: Potencia 100%, Gn 6.

Las características del power Doppler aplicadas son: Potencia 100%, Gn 0.8, frecuencia media (equivalente a 6 MHz), calidad normal, FMP bajo 1, PRF 0.3-0.6 MHz.

Las características utilizadas durante las exploraciones realizadas en Voluson™ E8/ E10 (GE Healthcare, Milwaukee, WI) son: Potencia 100%, Gn 2.

Las características del power Doppler aplicadas son: Potencia 100%, Gn 2, frecuencia media (equivalente a 6 MHz), calidad normal, FMP bajo 1, PRF 0.3-0.6 MHz.

La estación de trabajo utilizada fue un ordenador HP Compaq dc 7600, Pentium 4 CPU 3.20 GHZ 2.77 GHz, 504 MB de RAM, donde se almacena y se trata el barrido de adquisición. Dispone de un software 4DView™ 14 Ext.3; GE Healthcare, Zipf, Austria.



Figura 16: Equipo de ecografía 3D Voluson™ E10 GE Healthcare, Milwaukee, WI.



Figura 17: Sonda o transductor vaginal de frecuencia variable 2.9-10 MHz.

3.3.1.2 Resonancia magnética

El equipo utilizado en nuestro centro para realizar las resonancias magnéticas a todas nuestras pacientes fue un equipo Signa HDe GE (Milwaukee) de 1.5T.

Antena: phased array body Surface coil (antena de superficie de cuerpo multicanal) (Figura 18).



Figura 18: Equipo de Resonancia Magnética Signa HDe 1.5T GE Healthcare, Milwaukee, USA.

3.3.1.3 Histeroscopia diagnóstica

Para la realización de una histeroscopia diagnóstica en consulta es necesario un sistema óptico junto con una fuente de luz fría, un medio de distensión de la cavidad uterina, un sistema de succión-irrigación, un histeroscopio, instrumentos mecánicos y electro-quirúrgicos y por último un sistema de captura de imágenes.

Las histeroscopias se realizaron en consulta mediante la técnica de la vaginohisteroscopia, sin necesidad de colocación de espéculo vaginal ni pinza de presión de cuello. En la mayoría de los casos no fue precisa la dilatación cervical ni la aplicación de anestesia.

En todos los casos se utilizó un histeroscopio rígido y todo el material procedía de la casa KarlStorz Ibérica (Madrid, España).

La óptica utilizada tenía 2.9 mm de calibre, 245 mm de longitud y visión foroblicua de 30°, permitiendo la visualización del interior de toda la cavidad uterina. A la óptica se acoplaba una vaina externa cilíndrica con mecanismo de deslizamiento de 3.9 mm con cierre giratorio y llave lateral para la instilación del medio distensor situado a 90-100 cm por encima del periné de la paciente y con un esfingomanómetro externo para generar presión manual de 75 a 100 mmHg. Los medios de distensión actuaban como expansores de la cavidad uterina, instilados a una presión suficiente a través de un sistema de irrigación para distender la cavidad y permitir la visión intrauterina adecuada. El medio distensor utilizado en el estudio fue suero fisiológico (Figura 19 y 20).

La óptica iba conectada a una fuente de luz fría mediante un cable de fibra óptica y en su cabezal a una cámara de vídeo para la captura de imágenes.

El sistema de video y captura de imágenes estaba compuesto de un monitor de televisión, una videocámara que permitía realizar diferentes magnificaciones a través de la rueda de zoom, pudiendo ver desde imágenes panorámicas, hasta visiones de contacto con mucho detalle, una grabadora con procesador de imágenes y una impresora (Figura 21).

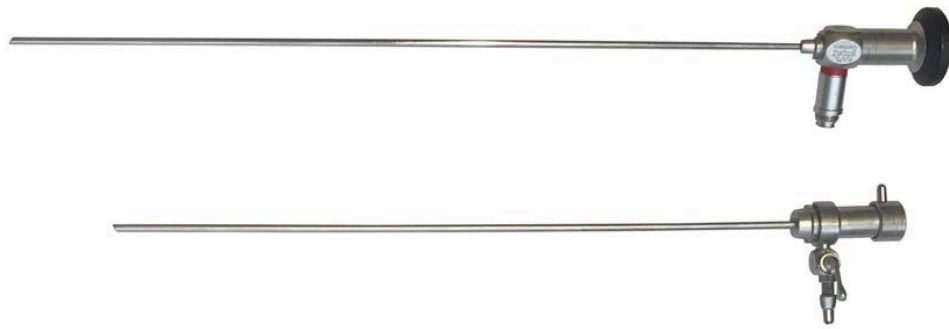


Figura 19: Imagen del histeroscopio rígido utilizado en el estudio compuesto por una óptica foroblicua de 30° de 2.9 mm de calibre, 245 mm de longitud y una vaina cilíndrica externa.



Figura 20: La imagen de la izquierda corresponde al sistema de distensión de la cavidad uterina compuesto por suero fisiológico y un esfingomanómetro externo para generar presión manual de 75 a 100 mmHg. La imagen de la derecha corresponde a la torre de trabajo que incluye: un monitor de televisión, la fuente de luz, una videocámara conectada a un sistema de captura de imágenes y grabadora con procesador de imágenes.



Figura 21: La imagen de la izquierda corresponde al cable de fibra óptica que va conectado a la fuente de luz fría. La imagen de la derecha muestra la cámara de vídeo con mayor detalle.

3.3.2 TÉCNICA DE EXPLORACIÓN

3.3.2.1 Ecografía convencional 2D

La ecografía convencional fue realizada a todas las pacientes estudiadas vía transvaginal. La paciente se coloca en posición de litotomía, que es la posición utilizada en ginecología, con la paciente en decúbito supino, apoyada sobre la cabeza, torso y nalgas, con las piernas levantadas y apoyadas sobre los complementos de la mesa de exploración. Para la exploración la vejiga debe estar totalmente vacua, lo cual favorece el descenso de los genitales internos y su mejor visualización.

El transductor se recubre siempre con una funda simple, colocando una pequeña cantidad de gel entre el transductor y la funda y por encima de la funda para facilitar la introducción del transductor en el canal vaginal y al mismo tiempo mejorar la transmisión sónica.

Con el transductor colocado en el fondo de saco vaginal se realizan movimientos en sentido anteroposterior, de derecha a izquierda y movimientos de rotación,

para obtener cortes longitudinales y transversales para identificar el útero y el resto de los órganos pélvicos (Figuras 22 y 23).

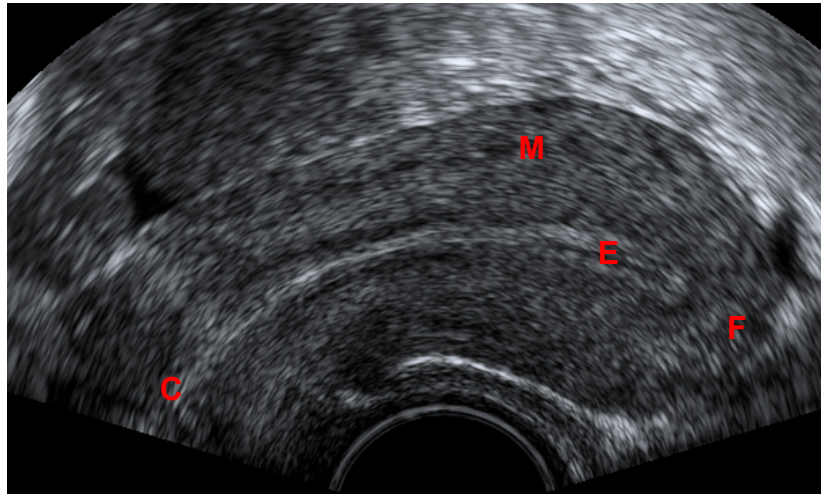


Figura 22: Ecografía transvaginal que muestra el corte longitudinal del útero desde el cérvix (C), hasta el fundus (F), observándose el miometrio (M) homogéneo y el endometrio (E) con aspecto ecográfico refringente.

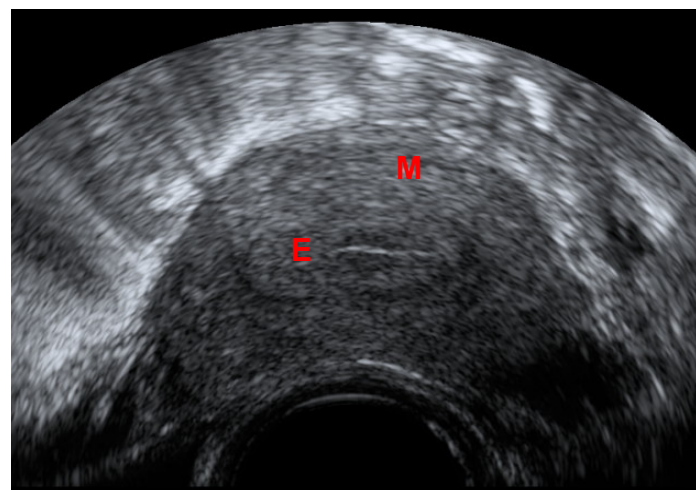


Figura 23: Ecografía transvaginal que muestra el corte transversal uterino, observando el tejido miometrial (M) y una zona central algo más refringente que corresponde al endometrio (E).

Para realizar un buen estudio del útero y su cavidad, se partirá del plano sagital y se realizará un rastreo de cuerno a cuerno uterino y posteriormente desde el plano transversal desde el cérvix hasta el fundus. Una vez se tenga bien identificada la estructura uterina se procederá a ampliar la imagen al máximo. Posteriormente se procederá a la identificación de la cavidad endometrial, hecho que suele ser fácil y sólo se encontrarán dificultades en casos de malformaciones uterinas, posiciones anómalas o rotaciones uterinas como en los casos de endometriosis y adherencias ocasionadas por éstas o por anteriores cirugías y casos que puedan distorsionar la cavidad, como miomas, adenomiosis, pólipos y casos de cáncer endometrial, en los que la línea endometrial puede aparecer mal definida o interrumpida. Para minimizar estos problemas nos pueden ayudar la realización de maniobras de presión sobre el abdomen con la mano libre o proceder al llenado de la vejiga²⁸.

3.3.2.2 Ecografía 3D

3.3.2.2.1 Adquisición de los datos

En primer lugar, se procederá a la localización uterina, posteriormente se realizará un corte longitudinal que permita observar el útero desde el cérvix hasta el fundus asegurando que la línea endometrial se visualiza completamente en sentido horizontal y perpendicular al haz ultrasónico. A partir de aquí se realizará la adquisición de volumen y para ello se realizará un barrido automático del mismo.

La obtención del volumen se basa en una imagen en 2D a la que se le aplica una caja de volumen. Éste se adquiere con un barrido desde un extremo al otro (Figura 24).

La caja de volumen delimita la zona de interés que es almacenada durante el barrido del volumen. Mientras se produce el barrido, la pantalla muestra como un corte detrás de otro muy rápido la imagen que estamos adquiriendo en 2D de la región de interés, en este caso el útero.

El tiempo de adquisición variará dependiendo del tamaño de la caja de volumen (rango de profundidad y ángulo) y de la calidad de captura (5 posiciones: alto 1, alto 2, medio 1, medio 2 y bajo). A mayor tamaño de la caja y mayor calidad de captura, mayor será el tiempo de adquisición.

Para poder obtener una imagen estática en 3D, la sonda se debe mantener en su sitio y de forma firme durante el proceso de barrido de adquisición del volumen, solicitando a la paciente que no se mueva e incluso que suavice los movimientos respiratorios con el fin de minimizar los artefactos de movimiento. La visualización en tiempo real de la adquisición permite un control constante de la calidad de la imagen y una primera valoración espacial.

Para iniciar la adquisición de los datos se siguen una serie de procesos ajustando cada uno de los parámetros como se definen a continuación:

1. Selección de la sonda 3D/4D transvaginal.
2. Selección del preset adecuado para la visualización del endometrio.
3. Ajuste del tamaño del volumen.

Para hacer coincidir la caja de volumen con el área de interés, se ajusta el ángulo del sector, la profundidad y el ángulo de adquisición. Esto debe permitir la inclusión de todo el volumen del útero que varía para cada paciente. El ángulo de barrido utilizado es el máximo que ofrece el equipo, 90° para el Voluson™ 730 y 120° para el Voluson™ E8/ E10.

4. Selección de la resolución.

La resolución de la captura se modifica ajustando el parámetro “calidad” de la captura. El equipo permite seleccionar entre:

- “Baja calidad”, indicada para estructuras en movimiento a expensas de una baja resolución.
- “Alta calidad”, da la mejor resolución del volumen.
- “Calidades intermedias”, da un término medio entre la resolución y la duración del barrido.

5. Observación de la línea verde. En este paso debe asegurarse que las estructuras relevantes como el útero, queden incluidas sin artefactos.

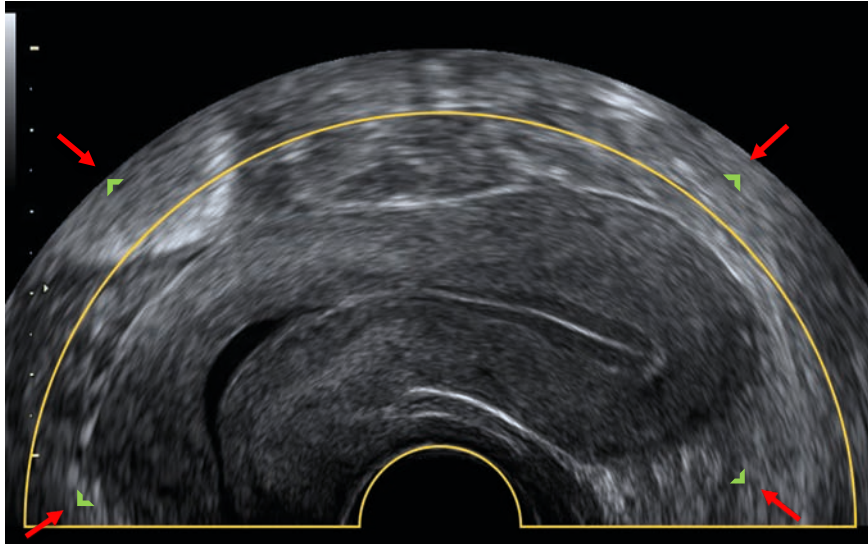


Figura 24: Corte longitudinal del útero donde se observa la línea endometrial en toda su extensión en sentido horizontal perpendicular al haz ultrasónico. La línea amarilla y los 4 ángulos verdes (señalados con las flechas) definen la caja de volumen. Una vez el útero se encuentra en su totalidad dentro de esta caja, se puede iniciar la adquisición del volumen de forma automática.

Una vez elegidos todos estos parámetros debe iniciarse el scanner del volumen. En este paso, para poder obtener una imagen estática en 3D y evitar así los artefactos, la sonda debe mantenerse firme en la misma posición durante el barrido de adquisición del volumen.

Una vez finalizado el barrido de adquisición, los datos del volumen se muestran en la pantalla en una visualización multiplanar, esto es en los tres planos del útero ortogonales (longitudinal, transverso y coronal). (Figura 25).

Posteriormente, se comprueba que el útero se encuentre incluido en cada uno de los tres planos. En el caso de que alguno de los planos no muestre la totalidad del útero, deberá realizarse un nuevo barrido modificando, si es preciso, la caja de volumen y la profundidad de penetración y observando de nuevo la posición de la línea verde para asegurar que en la nueva adquisición se incluye el útero por completo.

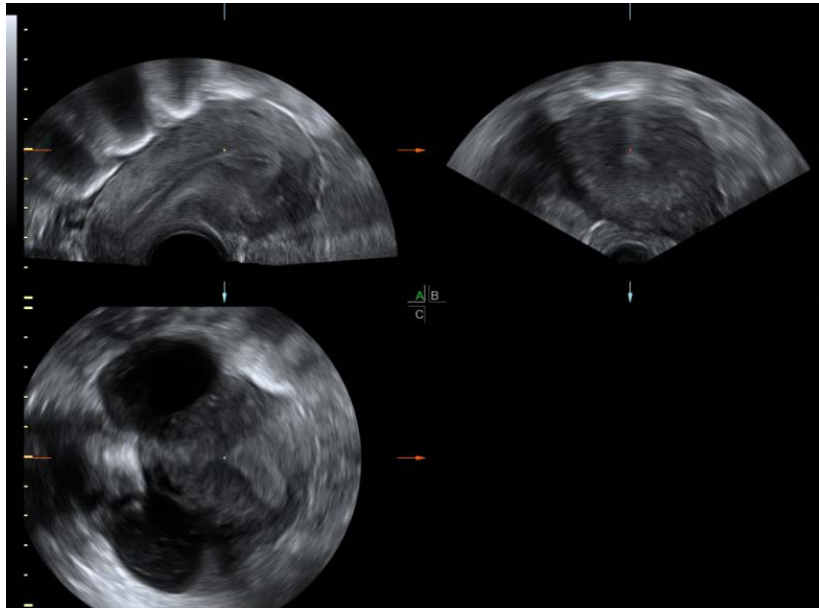


Figura 25: Imagen multiplanar 3D en el que se observan los tres planos del útero perpendiculares entre sí (A: longitudinal, B transverso y C: coronal).

3.3.2.2 Almacenaje de volúmenes

Tras realizar la adquisición de los volúmenes de forma satisfactoria, se envían vía DICOM (Digital Imaging and Communication in Medicine) a la estación de trabajo donde son almacenados para su posterior análisis.

3.3.2.3 Análisis de datos de volumen

El análisis de datos de los volúmenes 3D se realiza en un PC equipado con el software 4D View™ 14 Ext. 3 GE Healthcare, Milwaukee, USA. Los datos de la adquisición del volumen 3D se observan inicialmente en una visualización multiplanar.

La imagen tridimensional es el producto de la reconstrucción computarizada de los vóxeles obtenidos al realizar el barrido. Mientras que un píxel es la mínima

unidad de información de la imagen bidimensional, un vóxel es la mínima unidad de información en volúmenes tridimensionales.

Existen distintos modos de tratamiento del volumen 3D. La reconstrucción o renderización permite la visualización en tres planos ortogonales más la reconstrucción.

La reconstrucción 3D se consigue realizando rotaciones sobre cada uno de los ejes de cada plano que pasan por un punto central, que es el punto de confluencia de los tres planos perpendiculares. Estas rotaciones sobre cualquiera de los planos ortogonales se calculan en tiempo real y son instantáneamente modificados en los dos planos ortogonales restantes (Figura 26).

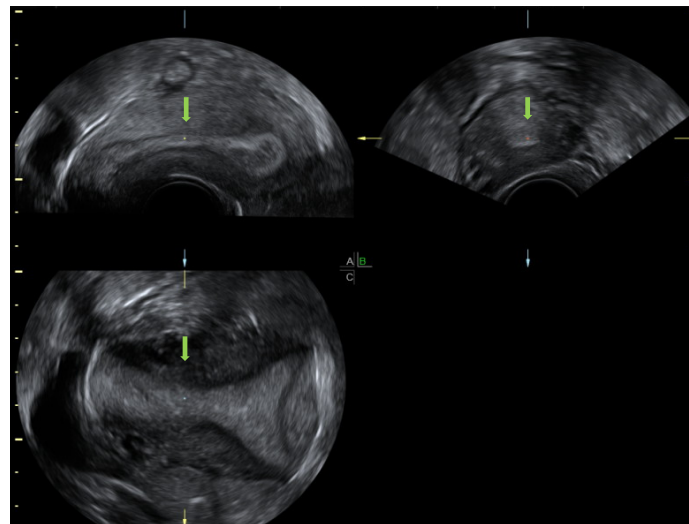


Figura 26: Visualización de los datos de volumen (en este caso el útero) en tres planos ortogonales A, B y C. Las flechas señalan el punto central de encuentro de los tres planos perpendiculares.

Además, se realizan movimientos de traslación a lo largo de las líneas de intersección de cada uno de los planos A, B y C, consiguiendo un movimiento de los cortes individuales de las imágenes, así como del total del volumen. Los

planos ortogonales se actualizan de forma simultánea e inmediatamente, por lo que la misma estructura puede ser identificada en los tres planos ortogonales.

Se modifica la caja de selección del volumen que determina la región de interés que debe incluir la cavidad uterina. Los resultados de la selección se visualizan como imagen de reconstrucción o imagen renderizada 3D que se observa en el cuadrante inferior derecho de la pantalla (Figura 27).

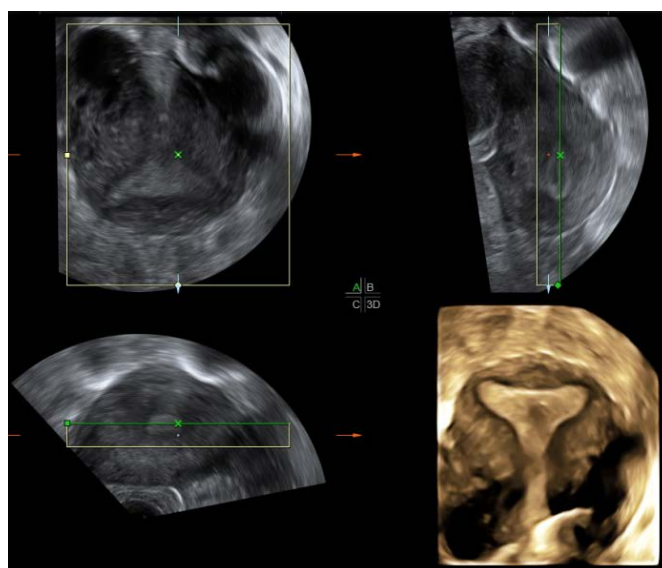


Figura 27: Imagen de los tres planos ortogonales más la reconstrucción 3D. La caja de selección de volumen, (rectángulos amarillo y verde en los planos ortogonales A, B y C), determina la región de interés e incluye la cavidad uterina. Los resultados de la selección se visualizan como imagen 3D en el cuadrante inferior derecho de la pantalla, observándose la imagen coronal del útero y su cavidad.

La imagen de reconstrucción 3D puede visualizarse en distintas presentaciones. En general se utiliza el modo transparente y de superficie, que permite la visualización de forma nítida del útero y de la cavidad uterina.

Para la valoración endometrial es de utilidad el VCI o Volume Contrast Imaging, que proporciona un excelente contraste entre el miometrio y el endometrio.

Una vez completados todos estos pasos, se obtiene una reconstrucción 3D en la que se observa la cavidad uterina en una imagen coronal, que trata de visualizar el endometrio y la cavidad uterina y su relación con el miometrio que nos ayudará en la evaluación de la infiltración miometrial.

Las mediciones simples se realizan a partir de la visualización multiplanar en el plano donde se observe el máximo tamaño de la tumoración. Sobre este plano se realiza tanto la medición como el cálculo de la distancia entre dos puntos en los cuáles se sitúan los calipers. En este estudio tanto la medición del grosor endometrial, así como el cálculo del tamaño máximo de las tumoraciones, se realizó tal como se ha explicado en este punto (Figura 28).

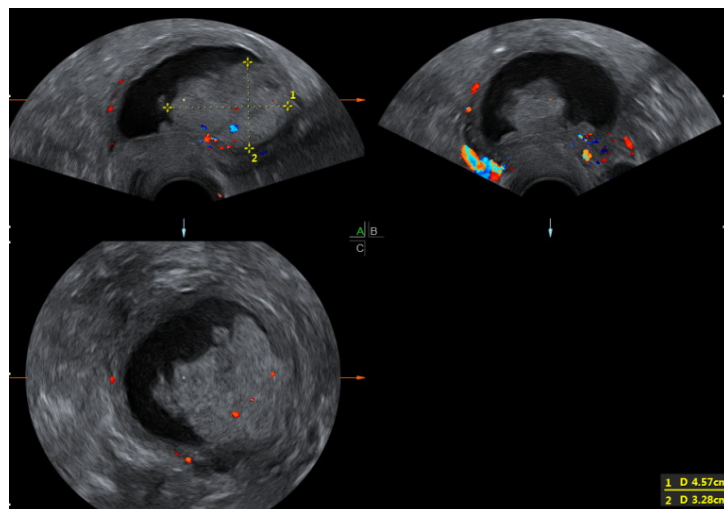


Figura 28: Imagen de los tres planos ortogonales donde se realiza la medición tumoral.

El cálculo de volumen puede realizarse de forma automatizada mediante ecografía 3D con el modo VOCAL™. El modo VOCAL™ permite la

caracterización de superficie de tumoraciones o lesiones y la medición de volúmenes asimétricos con exactitud (Figura 29).

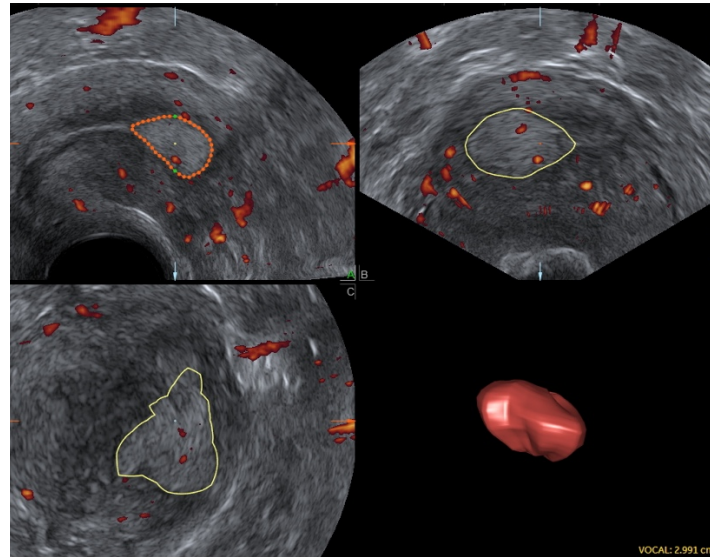


Figura 29: Cálculo del volumen tumoral de forma automatizada mediante ecografía 3D con el modo VOCAL™.

En el estudio del endometrio y de la cavidad uterina, tiene especial interés el modo TUI (Tomographic Ultrasound Imaging). Esta herramienta proporciona simultáneamente la visualización de múltiples cortes de la estructura que se está valorando, en nuestro caso el endometrio y su cavidad. Se pueden realizar hasta 19 cortes seriados desde 0.5 a 10 mm cada décima de milímetro.

En la evaluación del cáncer endometrial esta técnica facilita la valoración de la infiltración miometrial, puesto que permite visualizar finos cortes seriados del endometrio o de la tumoración endometrial (Figura 30).

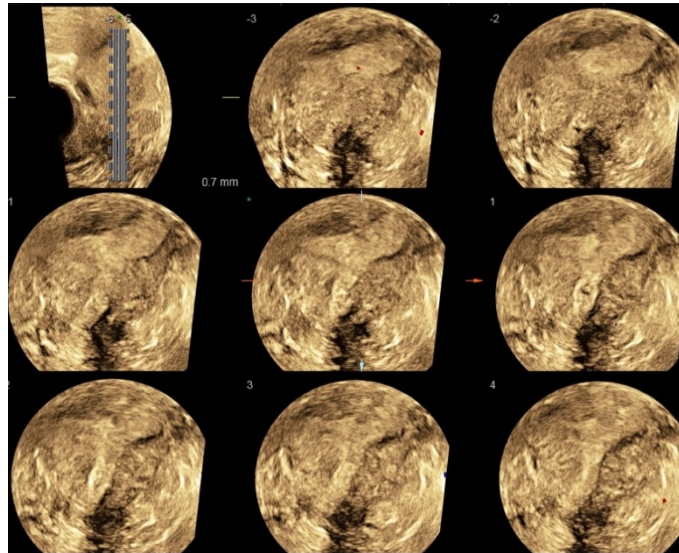


Figura 30: Imagen del modo TUI que muestra simultáneamente la visualización de múltiples cortes del útero (cavidad y endometrio), así como finos cortes seriados del endometrio o de la tumoración endometrial, pudiendo visualizar hasta 19 cortes seriados de entre 0.5 y 10 mm que permitirán valorar la infiltración miometrial.

El tiempo necesario para el diagnóstico de la patología de la cavidad endometrial con ecografía 3D incluye el tiempo de adquisición de los datos de volumen, que suele ser inferior a 1 minuto, más el tiempo de procesado de los volúmenes que varía en función de la calidad de la captura, pero puede oscilar alrededor de los 10 minutos en función de la complejidad de la patología. Cuantas más herramientas se utilicen, más información se obtiene, aunque más se alarga el tiempo de post-procesado.

3.3.2.3 Resonancia magnética

Un protocolo de resonancia dedicado es crucial para la evaluación precisa de los carcinomas endometriales mediante resonancia magnética.

Las imágenes se realizan preferiblemente tras tres horas de ayuno, para reducir el peristaltismo intestinal y después de la administración de un agente antiperistáltico, a menos que esté contraindicado.

En general el tiempo que se requiere para la realización de una exploración con resonancia magnética por sospecha de patología uterina es de alrededor de 15 minutos, a lo que se debe sumar unos 15 minutos más de post-procesado.

El protocolo utilizado en la resonancia magnética en las pacientes reclutadas para el estudio de sospecha/estadificación del cáncer endometrial, incluye las siguientes secuencias:

- a) Axial T1 + Axial T1 alto/FOV amplio (para retroperitoneo).
- b) Axial T2
- c) Sagital T2 (paralelo al eje uterino).
- d) Coronal T2 (axial al cuerpo uterino con cortes finos).
- e) LAVA dinámica con gadolinio (a los 30s, 1min y 3min) tras la administración de este con FOV pequeño. El momento óptimo para detectar la invasión miometrial es aproximadamente tras el primer minuto después de la inyección de contraste.
- f) Secuencia en difusión (B200 + 1000).

3.3.2.4 Histeroscopia diagnóstica

Tras la sospecha ecográfica de patología endocavitaria uterina o tras un sangrado anómalo con ecografía normal, según el protocolo de nuestro centro, se realiza una histeroscopia diagnóstica. Por norma general no se precisa ningún tipo de preparación previa del cérvix ni de analgesia, aunque se suele administrar un antiinflamatorio y un diazepam dos horas antes del procedimiento para una mejor tolerancia del dolor. Si la paciente es menopáusica y se sospecha una estenosis del canal cervical por exploraciones previas o por histeroscopias fallidas, se puede preparar el cérvix con 200 mg de misoprostol vía vaginal. La

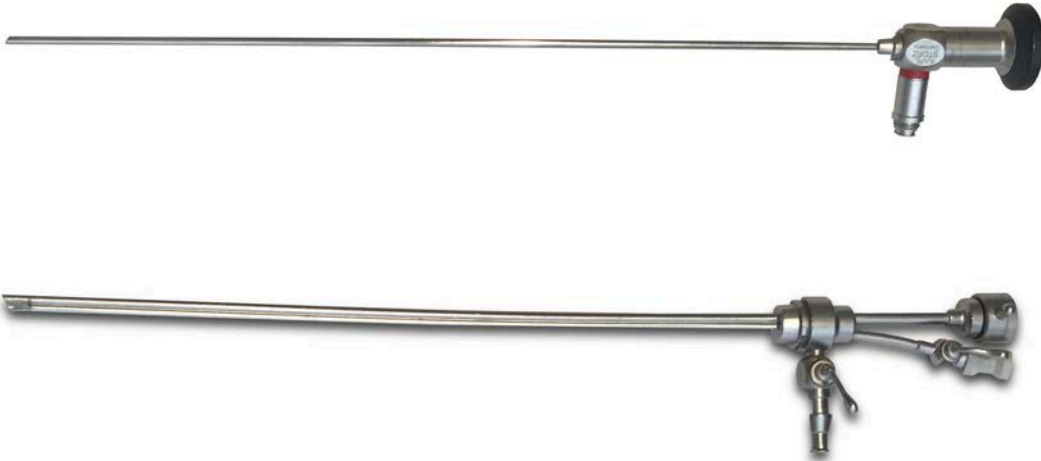
programación de la histeroscopia diagnóstica se realiza preferiblemente en segunda fase del ciclo, con el objetivo de diagnosticar tanto las alteraciones orgánicas como las funcionales. Si la sospecha es una tumoración maligna se puede programar en cualquier momento del ciclo.

La duración del procedimiento no suele sobrepasar los dos minutos. No es necesaria la utilización de espéculo vaginal ni pinza de Pozzi, disminuyendo así el discomfort de la paciente y el tiempo de la exploración. Así pues, se introduce el histeroscopio a través del introito y sin manipulaciones, sólo con la óptica y la vaina diagnóstica, se procede a la realización de una vaginoscopia, posteriormente se localiza el orificio cervical externo y se procede a canalizar el cérvix bajo visión directa pudiendo descartar patología a dicho nivel. Una vez se alcanza el orificio cervical interno (suele ser el punto más doloroso de la exploración) se atraviesa aplicando una leve presión. En la mayoría de los casos se sobrepasa sin dificultad y se accede a la cavidad uterina para ser estudiada bajo visión directa. La angulación de 30° de la óptica y el medio distensor, permiten la exploración completa de la cavidad con la simple rotación del histeroscopio.

Si durante la exploración se observa algún hallazgo sospechoso de malignidad, se procederá a la toma de biopsias. Las biopsias se pueden llevar a cabo de dos formas. Una de las formas es tomando una biopsia a ciegas mediante cánulas rígidas metálicas reutilizables, como la cánula Novak™, preferiblemente en pacientes postmenopáusicas o con atrofia endometrial, para la obtención de suficiente material y poder realizar un buen diagnóstico, o con una cánula de aspiración flexible de un solo uso, como la Cornier™, con múltiples orificios en su extremo distal para la recogida de la muestra, preferiblemente en pacientes premenopáusicas. La otra forma de llevarla a cabo sería realizar una biopsia dirigida de la zona sospechosa, muy útil en tumoraciones muy pequeñas y de difícil acceso, para ello se utiliza el Histeroscopio de Bettocchi™ de 4 mm, basado en una óptica de lentes tubulares integrada de 2 mm y una vaina de forma ovalada de diámetro reducido de 4 mm, lo cual permite la introducción atraumática a través del canal cervical. El canal de trabajo permite utilizar instrumentos quirúrgicos semirrígidos de 5 Charr. y electrodos bipolares.

Habitualmente se utilizan pinzas de agarre y biopsia semirrígidas, con abertura bilateral, 5 Charr. o pinzas de cuchara para biopsia semirrígidas, con abertura bilateral de 5 Charr., ambas con una longitud de 34 cm (Figura 31).

A)



B)



Figura 31: A) Histeroscopio de Bettocchi™ de 4 mm, B) Pinzas de biopsia.

3.4 EVALUACIÓN DEL ENDOMETRIO Y DE LA CAVIDAD UTERINA

3.4.1 CRITERIOS DE NORMALIDAD Y DE SOSPECHA DE PATOLOGÍA ENDOMETRIAL BENIGNA

3.4.1.1 Criterios ecográficos

Los criterios utilizados para la valoración del endometrio son los descritos por el grupo IETA (International Endometrial Tumor Analysis) en 2010²⁸.

3.4.1.1.1 Valoración del endometrio cuantitativamente

Para evaluar el grosor endometrial se debe valorar la cavidad en el plano sagital y medir la zona de mayor grosor, incluyendo las dos capas endometriales anterior y posterior, midiendo la distancia existente entre las dos interfases endometrio-miometrio (Figura 32). La medición será en milímetros, se redondeará un decimal por encima y si existe líquido en la cavidad, se deberán medir las dos capas endometriales por separado y sumarlas para obtener el grosor endometrial. Si el endometrio no puede ser evaluado completamente, no se realizará la medición. Si se encuentra patología intracavitaria, el grosor endometrial debe incluirla, pero si se diagnostica un pólipo o un mioma claramente, entonces no será incluido en la medición y será medido en tres diámetros perpendiculares (longitudinal, transversal y anterior-posterior)²⁸.

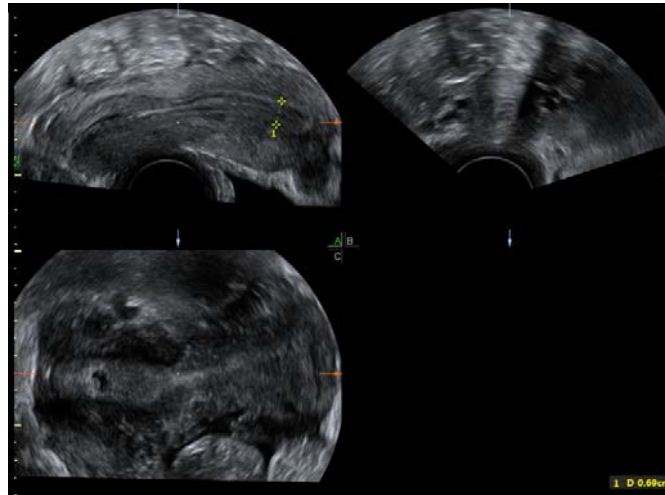


Figura 32: Medición del grosor endometrial en una imagen ecográfica 3D.

3.4.1.1.2 Valoración del endometrio cualitativamente

Para realizar una buena valoración del endometrio, se tiene que evaluar la morfología endometrial que incluye, la ecogenicidad del endometrio, la línea endometrial y la línea de unión endometrio-miometrio.

1. La ecogenicidad del endometrio puede ser: hiperecogénica, isoecogénica o hipoecogénica. Asimismo, la ecogenicidad endometrial puede ser, homogénea, si las dos caras son simétricas, o heterogénea si son asimétricas y con áreas quísticas.

El endometrio homogéneo en pacientes postmenopáusicas suele observarse como una fina línea única (Figura 33) y en las pacientes premenopáusicas se podrá observar un endometrio con patrón trilaminar (Figura 34).

2. La línea endometrial puede ser lineal, no lineal, irregular o línea endometrial no definida.
3. La línea de unión endometrio-miometrio (Junctional Zone) se puede observar como regular, irregular, interrumpida o no definida (Figura 35).

Otros signos cualitativos que se pueden observar en la valoración de la cavidad endometrial son: el “bright edge” o línea brillante (Figura 36), que es la interfase

que se forma entre una lesión intracavitaria y el endometrio, y la presencia de sinequias que aparecen como bandas de tejido que cruzan el endometrio (Figura 37).

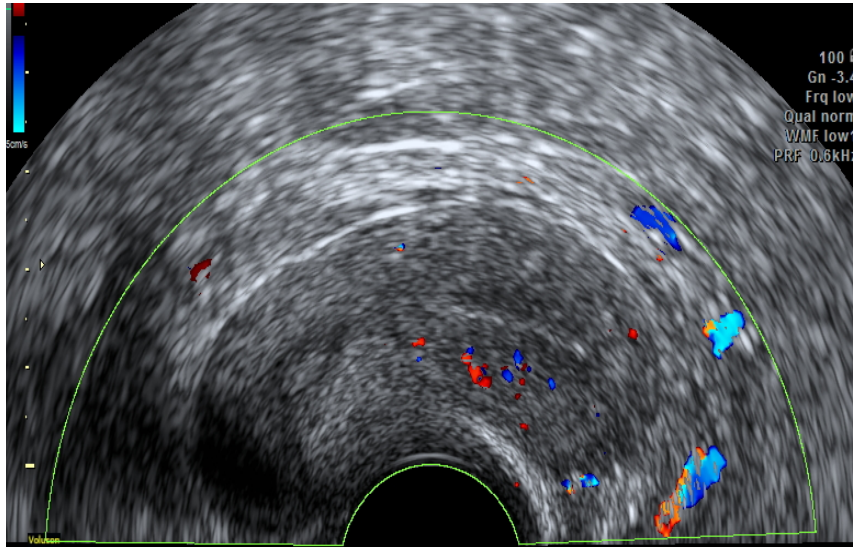


Figura 33: Imagen ecográfica 2D de un útero en una mujer menopáusica con una única fina línea endometrial homogénea.

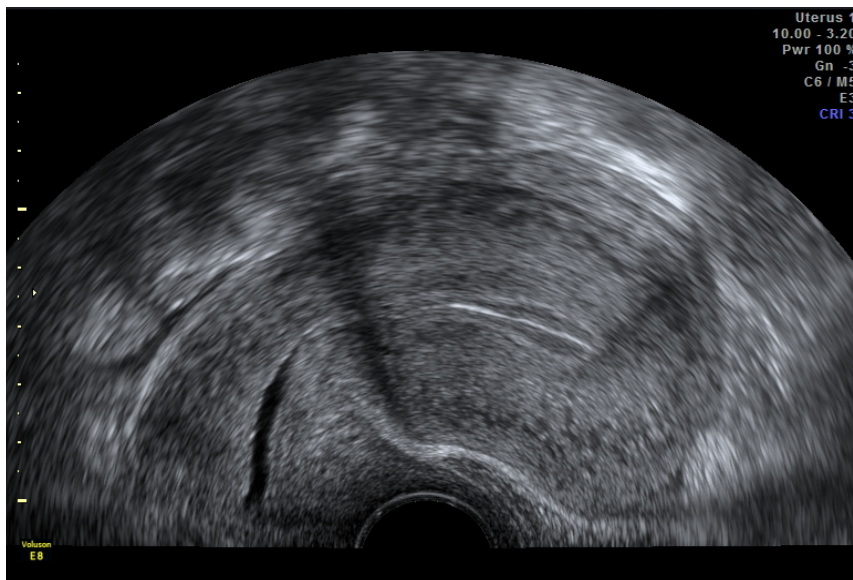


Figura 34: Imagen ecográfica 2D de un útero de una mujer en edad fértil con un endometrio con patrón trilaminar típico de la fase periovulatoria.

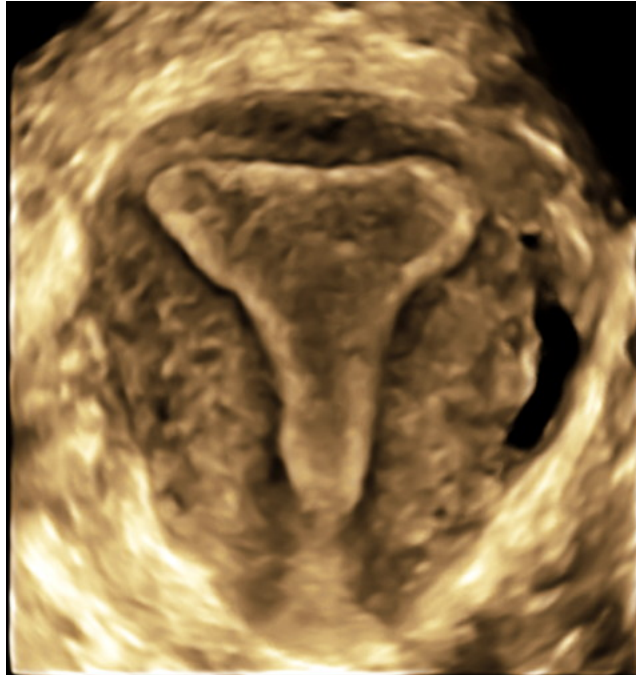


Figura 35: Imagen ecográfica de una reconstrucción uterina en 3D, donde se observa la línea de unión endometrio-miometrio (Junctional Zone) regular y bien definida en un corte coronal.

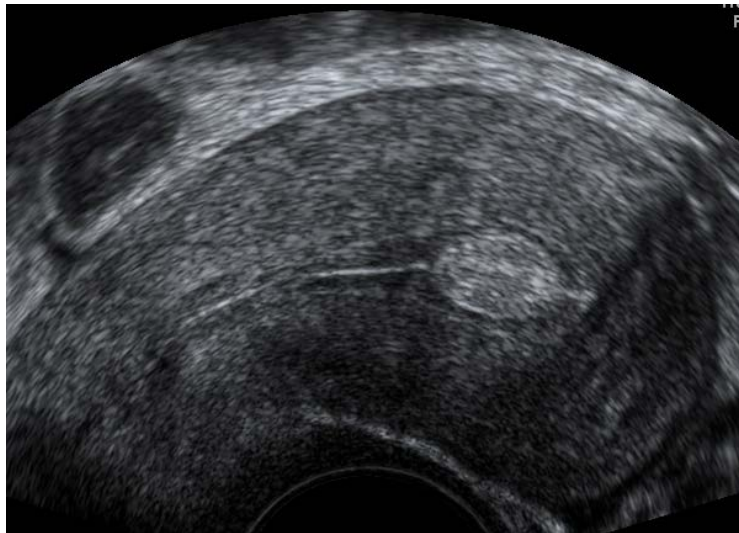


Figura 36: Imagen ecográfica en 2D del signo “bright edge” formado entre el pólipo y el endometrio subyacente.

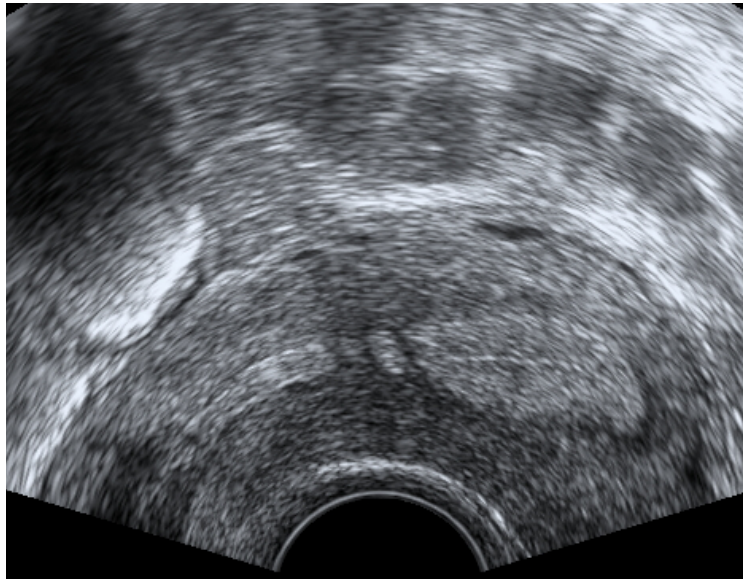


Figura 37: Imagen ecográfica en 2D de una sinequia endometrial que aparece como una banda de tejido hipocogénica que cruza el endometrio a nivel de istmo.

3.4.1.1.3 Color y power Doppler

Para valorar la vascularización del endometrio y la patología endometrial, la caja de color y power Doppler deben incluir el endometrio con el miometrio adyacente. El score de la vascularización del endometrio sigue los mismos criterios que los descritos por el grupo IOTA (International Ovarian Tumor Analysis)¹⁰⁶. Estos criterios se aplican de forma subjetiva. La puntuación o score asignada es semicuantitativa. Se clasifica con score 1 cuando no hay vascularización, score 2 si la vascularización es escasa, score 3 cuando la vascularización es moderada y score 4 si se encuentra vascularización abundante (Figura 38).

El patrón vascular se define por la presencia o ausencia de vasos dominantes que atraviesan la unión endometrio-miometrio. Estos vasos dominantes a su vez pueden ser únicos o estar ramificados. Cuando el patrón vascular está formado por múltiples vasos, estos pueden tener un único origen focal o múltiples focos distribuidos por todo el endometrio, pero siempre atravesando la unión

endometrio-miometrio y por último podemos encontrar vasos endometriales dispersos sin visualizar el origen en el miometrio, flujo circular o en rodete^{28,107}.

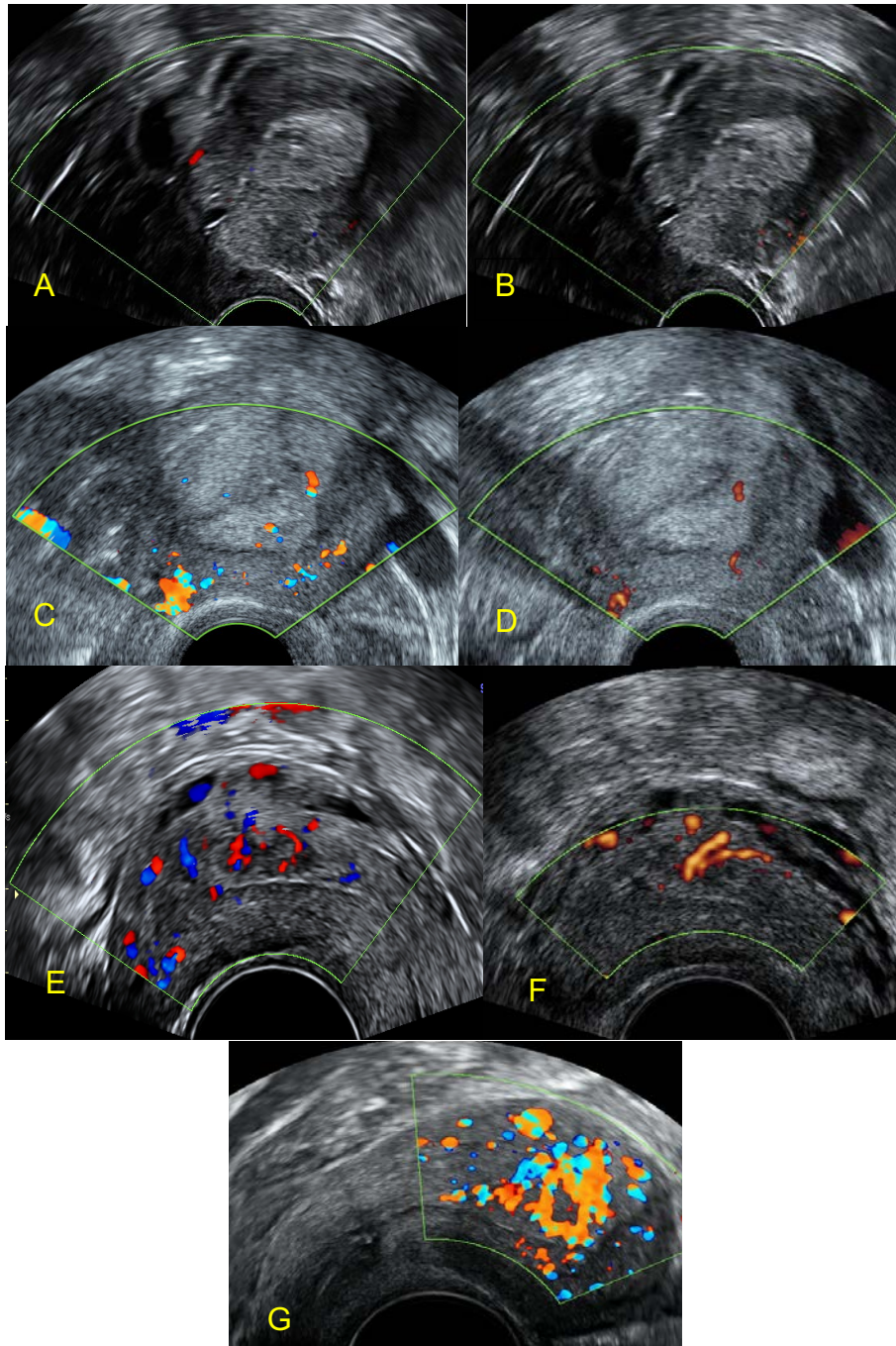


Figura 38: Clasificación de la vascularización del endometrio y de la patología endometrial al estudio Doppler color y/o Power Doppler. A) Score 1; B) Score 1; C) Score 2; D) Score 2; E) Score 3; F) Score 3; G) Score 4.

3.4.1.1.4 Patología benigna endometrial

La patología endometrial puede ser descrita como patología endometrial o patología endometrial con origen miometrial²⁸.

La extensión de las lesiones endometriales se evalúa de forma subjetiva por el examinador. Si la lesión afecta el 25% o más de la superficie endometrial, se trata de una lesión extensa y por el contrario si afecta menos del 25% de la superficie, entonces la lesión será descrita como localizada.

En cuanto a la ecogenicidad de las lesiones, estas pueden ser descritas como lesiones uniformes o no uniformes. Estas últimas pueden tener o no áreas quísticas en su interior y estas áreas quísticas pueden ser regulares o irregulares.

La patología nodular benigna como los pólipos y miomas pueden ser descritos como pediculados, si la ratio entre la base de inserción de la lesión y el diámetro de la lesión es inferior a 1, o sésiles, si la ratio es mayor a 1. Los pólipos se presentan ecográficamente como lesiones nodulares, bien delimitadas, que característicamente muestran el signo del “bright edge”, que es el halo brillante visualizado alrededor de la lesión y que es la interfase entre el pólipo y el endometrio subyacente. En general son hiperrefringentes comparados con el tejido miometrial (Figura 39) y pueden presentar áreas anecogénicas en su interior cuando se trata de pólipos con fenómenos de degeneración quística (Figura 40). Al estudio Doppler color, los pólipos presentan característicamente un vaso único, el pedículo del pólipo y es un signo altamente sugestivo de pólipo endometrial^{28, 108} (Figura 41).

Los miomas son lesiones nodulares, generalmente redondeadas, ovoideas o lobuladas, bien delimitadas, de ecogenicidad en general uniforme, mayoritariamente hipoecogénicas al tejido miometrial, aunque también pueden ser isoecogénicas o hiperecogénicas o presentar ecogenicidad no uniforme. Son lesiones que presentan contornos regulares con un halo hipo o hiperrefringente y que muestran tanto sombras periféricas como internas generalmente en abanico

(Figura 42). Los miomas que afectan la cavidad uterina tipo 1-3 de la clasificación FIGO provocan la interrupción de la línea de unión endometrio-miometrio. El estudio Doppler color muestra en general vasos de disposición circular (Figura 43). Los miomas submucosos pueden ser descritos según el grado de componente intracavitario según Leone *et al.* ^{28, 109}: Grado 0 si el mioma está pediculado o es completamente intracavitario sin componente miometrial, Grado 1 si el mioma es sésil mayor o igual al 50% del componente intracavitario y Grado 2 cuando menos del 50% del mioma se encuentra en la cavidad endometrial.

La hiperplasia endometrial se observa ecográficamente como endometrio engrosado con un patrón homogéneo o heterogéneo, con presencia o ausencia de áreas quísticas, por lo general regulares, aunque también pueden observarse áreas quísticas de aspecto irregular. El estudio Doppler color suele mostrar vasos dispersos en el endometrio, aunque también pueden observarse vasos con origen multifocal especialmente en las hipertrofias polipoides (Figuras 44, 45, 46, 47 y 48).

Las sinequias se describen como bandas de tejido que cruzan la cavidad con una ecogenicidad similar al miometrio y que no se encuentran recubiertas por endometrio (Figura 49).

Los restos abortivos se visualizan ecográficamente como imágenes en general refringentes o heterogéneas que se encuentran en la cavidad uterina, (aunque pueden estar afectando el miometrio) y que en el estudio Doppler color muestran abundante vascularización correspondiendo a la presencia de tejido trofoblástico (Figuras 50 y 51). Es fundamental conocer los datos clínicos de la paciente, dado que el aumento de vascularización observado podría causar problemas de diagnóstico diferencial con entidades que cursan con abundante vascularización, como es el crecimiento neofornativo de endometrio^{110, 111}.

La característica observada en las pacientes con tratamiento antiestrogénico desde el punto de vista ecográfico, es la de una imagen refringente de la cavidad uterina con vesículas anecogénicas que corresponde a una hipertrofia del

estroma endometrial. Se observa patrón homogéneo con áreas quísticas regulares en general, aunque también pueden ser irregulares y que al estudio Doppler color pueden mostrar vascularización en general escasa y de distribución multifocal. En ocasiones puede asociarse a la presencia de otra patología, como los pólipos endometriales (Figura 52).

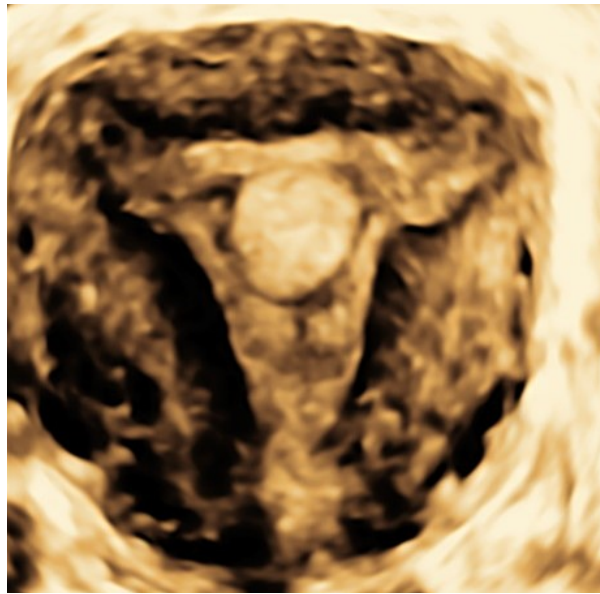


Figura 39: Imagen ecográfica en 3D de un pólipo endometrial hiperrefringente con el signo del “bright edge” a su alrededor.

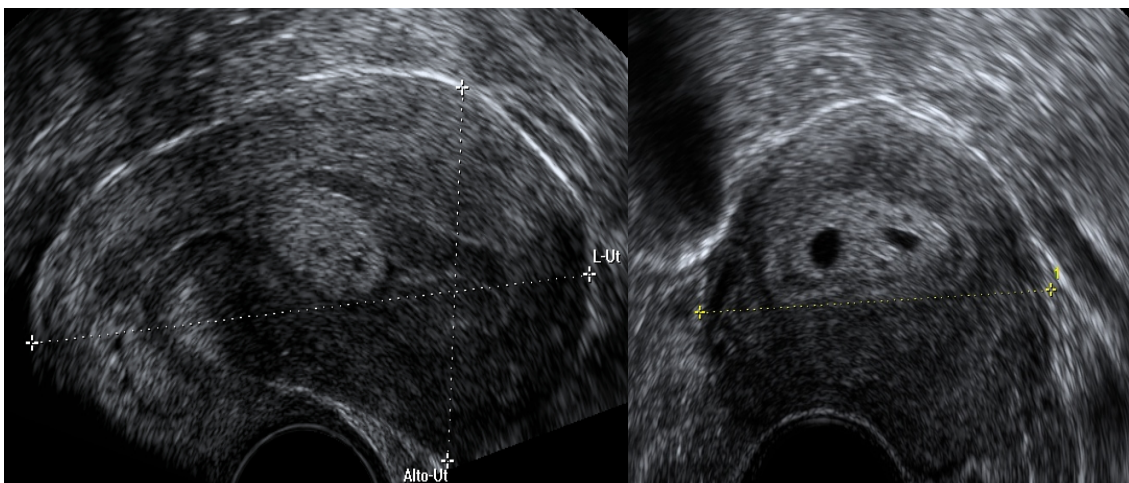


Figura 40: Imagen ecográfica en 2D de un pólipo endometrial con degeneración quística en un corte sagital y transversal del útero.

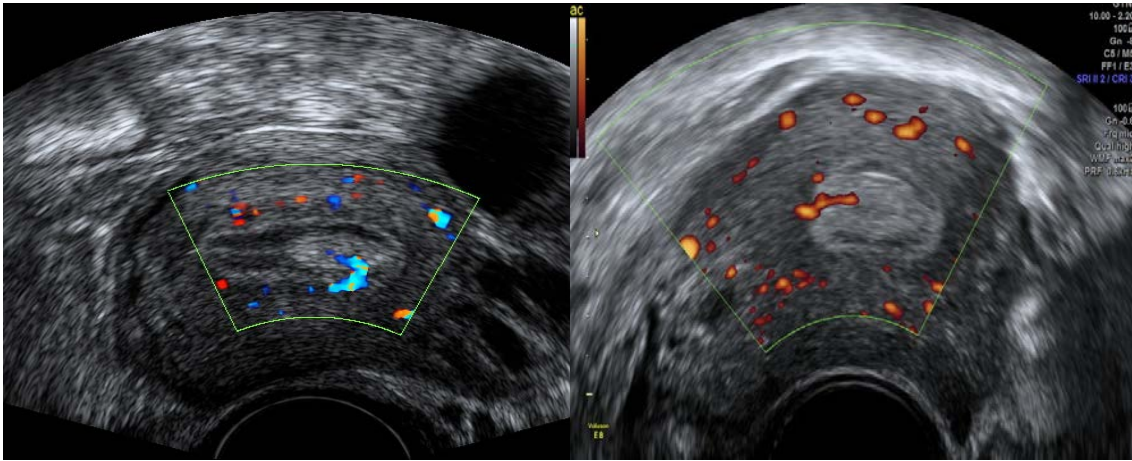


Figura 41: Imagen ecográfica en 2D que muestra la vascularización en Doppler color a la izquierda y vascularización en power Doppler a la derecha, de un pólipo endometrial con un vaso único, el pedículo del pólipo.

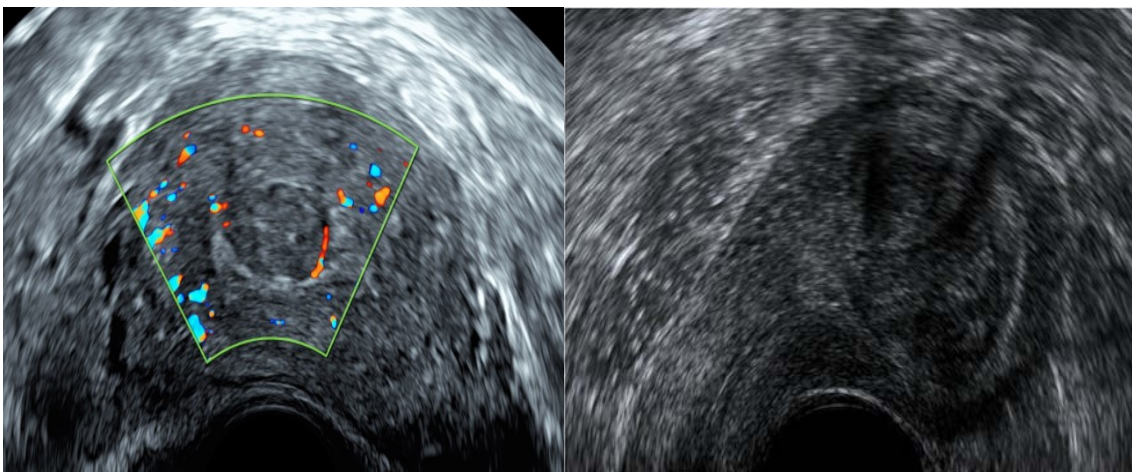


Figura 42: La imagen ecográfica en 2D de la izquierda muestra un mioma submucoso hipoeocogénico, homogéneo, de contornos regulares, con un halo hiperrefringente a su alrededor con vascularización en disposición circular. En la imagen ecográfica en 2D de la derecha, se observa un mioma submucoso con las características sombras periféricas e internas en abanico.

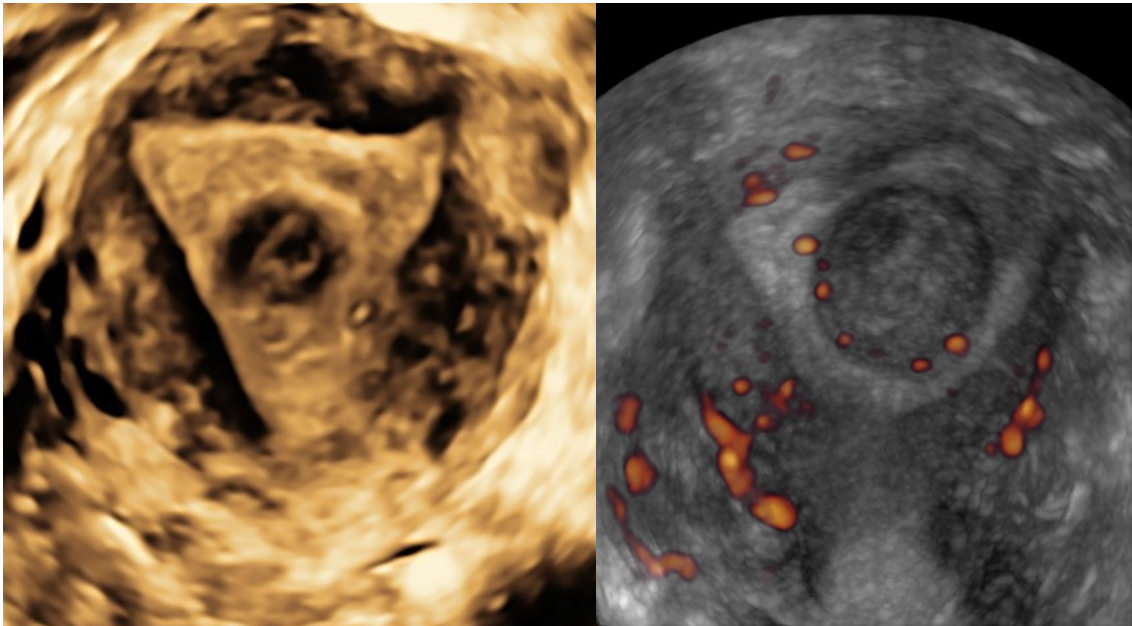


Figura 43: Imagen ecográfica en 3D de un mioma submucoso. En la imagen de la derecha se puede apreciar la vascularización circular en power Doppler.

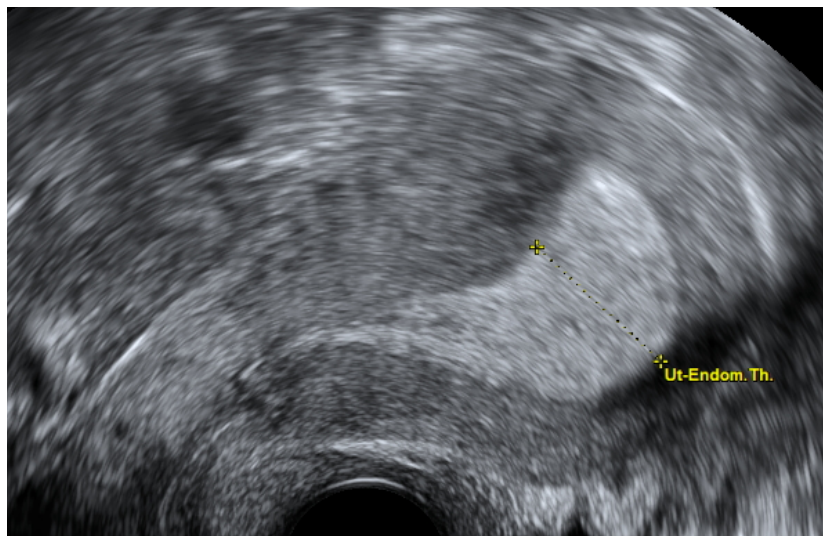


Figura 44: Imagen ecográfica en 2D de una hipertrofia endometrial con patrón homogéneo.



Figura 45: Imagen ecográfica en 2D de una hipertrofia endometrial de patrón homogéneo con áreas quísticas regulares.

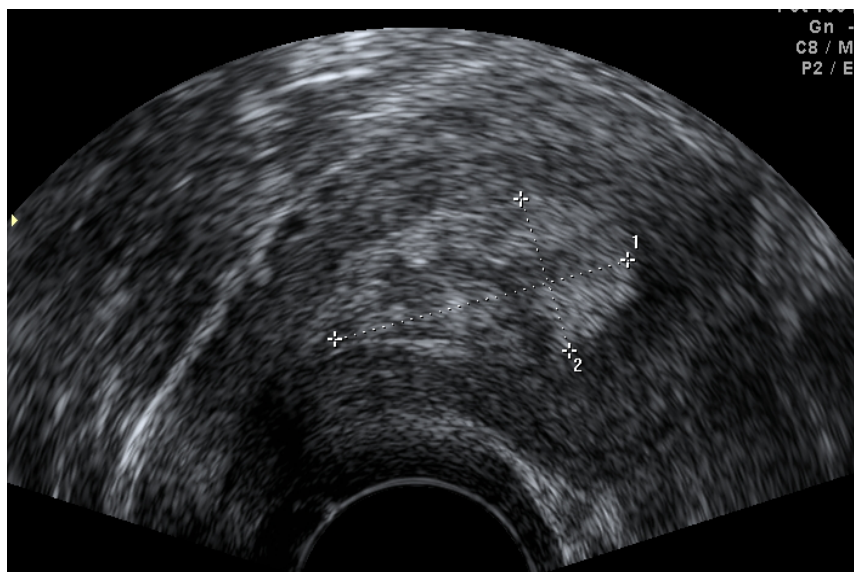


Figura 46: Imagen ecográfica en 2D de una hipertrofia endometrial con patrón heterogéneo sin áreas quísticas.

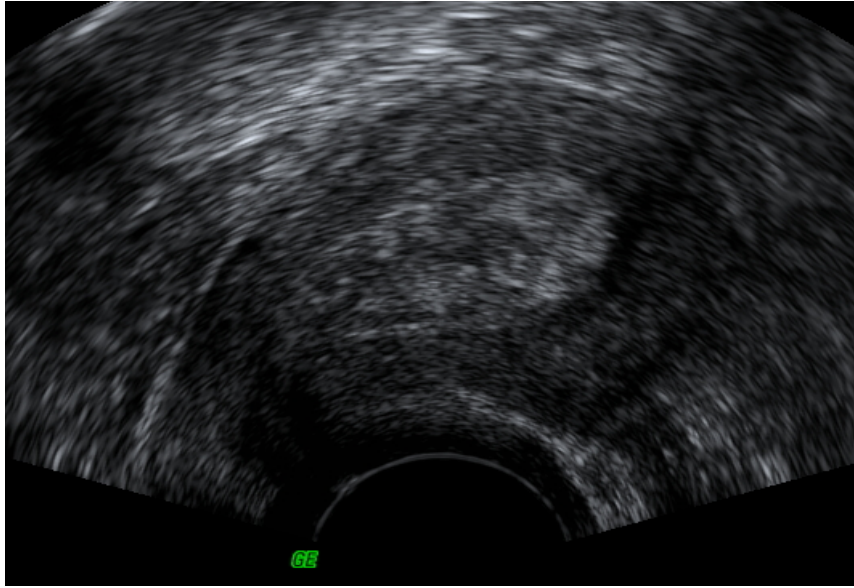


Figura 47: Imagen ecográfica en 2D de una hipertrofia endometrial polipoide en la que se observan varios nódulos refringentes bien definidos.

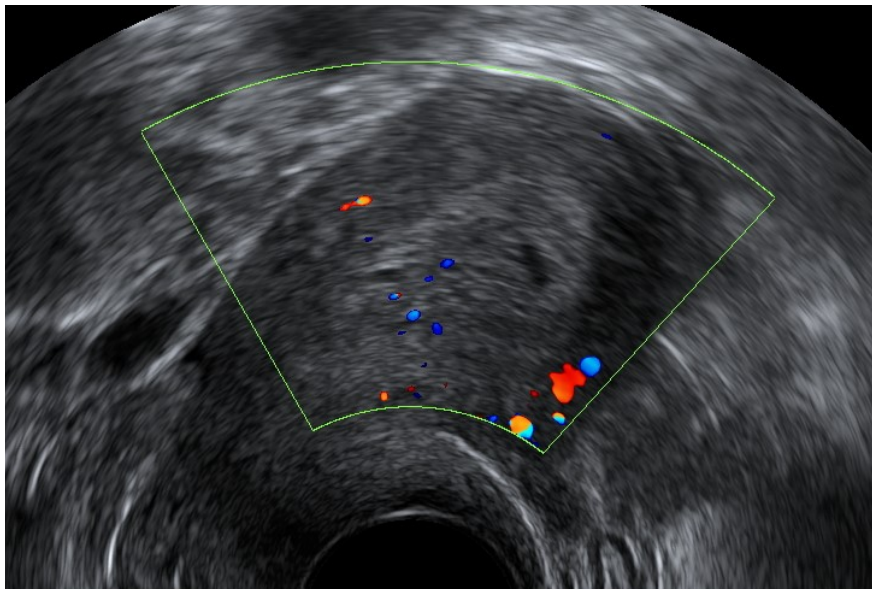


Figura 48: Imagen ecográfica en 2D y Doppler color de una hipertrofia endometrial con vascularización dispersa.



Figura 49: Imagen ecográfica en 3D de una sinequia endometrial que aparece como una banda de tejido hipocogénica a nivel de istmo, vista en un plano coronal.

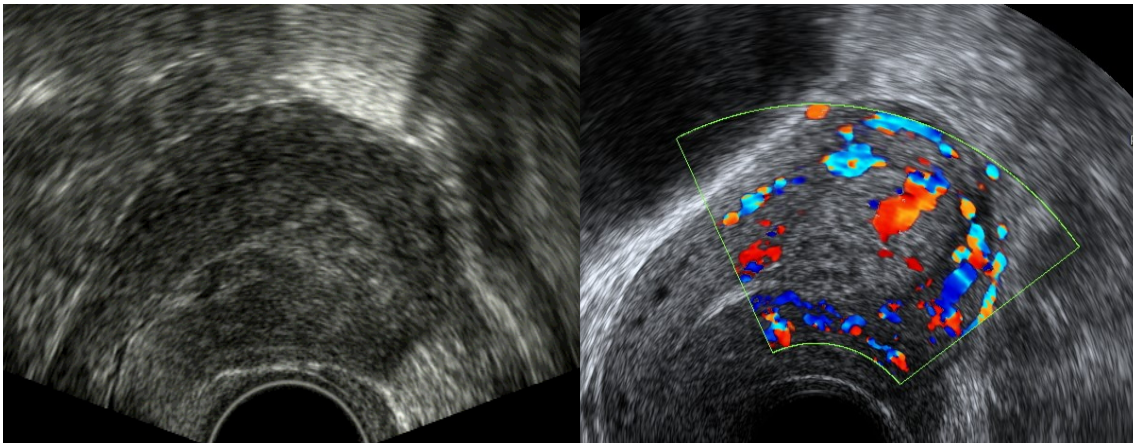


Figura 50: Imágenes ecográficas en 2D de restos placentarios. En la imagen de la izquierda se observa un endometrio engrosado con imágenes heterogéneas y en la imagen de la derecha, al estudio Doppler color, los restos placentarios muestran vascularización focal aumentada score 4.

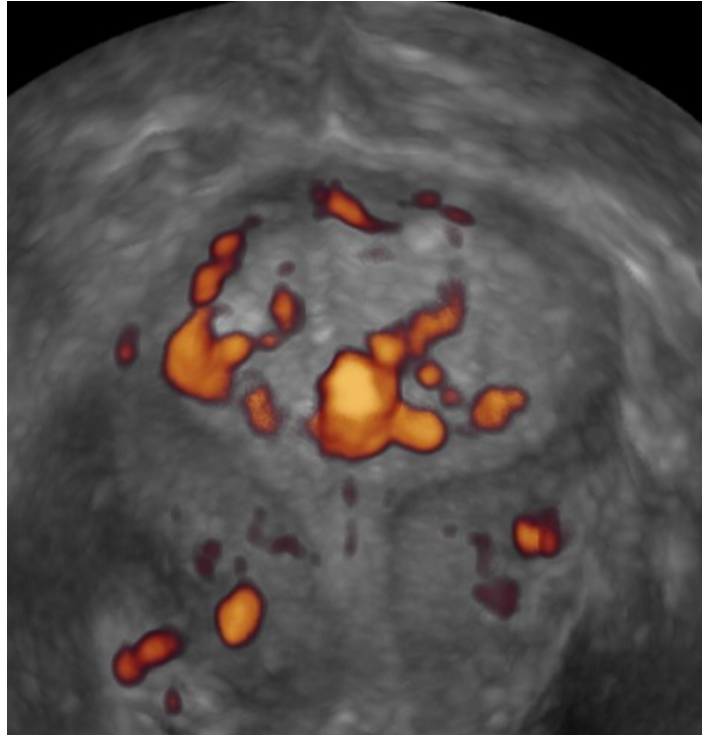


Figura 51: Imagen ecográfica en 3D de restos placentarios que al aplicar el power Doppler muestran vascularización aumentada.

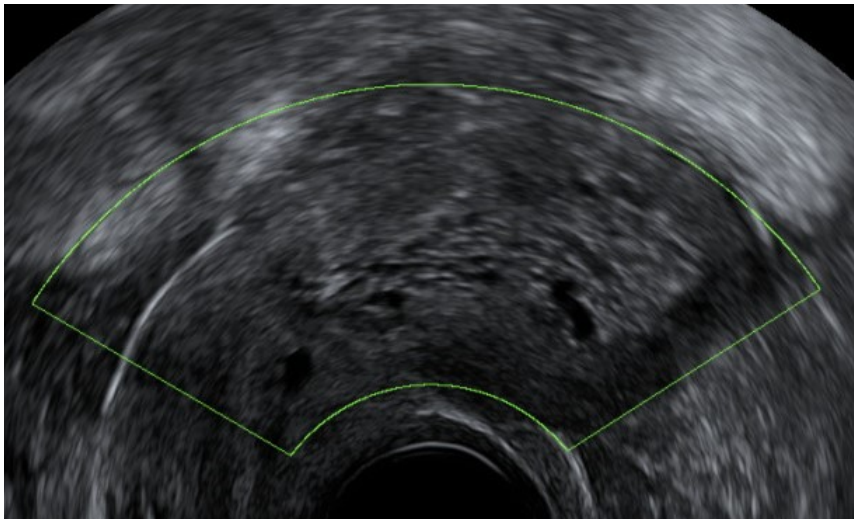


Figura 52: Imagen ecográfica en 2D típica de un endometrio con patrón tamoxifeno.

3.4.1.2 Imagen normal en resonancia magnética.

La imagen uterina en resonancia magnética se demuestra perfectamente en secuencias potenciadas en T2, que típicamente muestra el endometrio de alta señal rodeado por la junctional zone más hipointensa y el miometrio de señal intermedia (Figura 53).



Figura 53: Imagen de RM en la que se observa un plano sagital en T2 que muestra un útero en anteversión de características normales. Se observa característicamente un endometrio de alta señal rodeado de una zona de unión hipointensa.

3.4.1.3 Criterios histeroscópicos.

Hallazgos histeroscópicos benignos:

- Los pólipos se caracterizan por tener superficies lisas y sin vascularización, aunque puede encontrarse algún vaso sobre todo en el pedículo (Figura 54).

- El endometrio polipode se caracteriza por ser un endometrio con una superficie irregular, montañosa, a base de varios pólipos agrupados sin o escasa vascularización. Puede ser generalizado o focal (Figura 55).
- Los miomas submucosos pueden ser similares en ocasiones a los pólipos, pero su consistencia es más dura y presentan mayor vascularización superficial (Figura 56).
- Las adherencias están formadas por bandas fibrosas, avasculares, que forman puentes dentro de la cavidad uterina. En alguna ocasión pueden dar imágenes algo abigarradas, pero con coloraciones nacaradas y sin vasos atípicos en la superficie (Figura 57).
- En los casos de restos abortivos se observará material necrótico con fibrina y algún coágulo en la superficie. Por lo general las imágenes son abigarradas, desde el color blanco amarillo, hasta el granate o morado. En algunos casos pueden ser sugestivas de malignidad, si no disponemos de datos de la historia clínica de la paciente como el antecedente de una gestación interrumpida reciente (Figura 58).
- El endometrio hipertrófico es un endometrio más grueso, ondulado y en ocasiones de aspecto polipode. A diferencia de la hiperplasia no presentará alteraciones microscópicas y difícilmente confundible con patología maligna (Figura 59).
- La mayor dificultad diagnóstica está con endometrios hiperplásicos. Son endometrios con glándulas dilatadas y agrupadas, dando un aspecto permanentemente proliferativo, a veces hipertrófico y otras con una superficie mamelonada o pseudopolipode sobre todo en los casos de bajo riesgo. Los casos más difíciles son los de las hiperplasias complejas que presentarán signos de sospecha de malignidad, superficies irregulares y muy vascularizadas, pero frecuentemente sin aparentar hipertrofia de la mucosa y que obligarán a realizar una biopsia endometrial (Figura 60).
- Por último, el patrón tamoxifeno que se caracteriza por endometrios quísticos, irregulares y vascularizados, que en realidad corresponden a una hipertrofia estromal y no de la propia mucosa, muy característicos y fácilmente reconocibles apoyados por la historia clínica de la paciente con antecedente de neoplasia de mama en tratamiento con antiestrógenos (Figura 61).

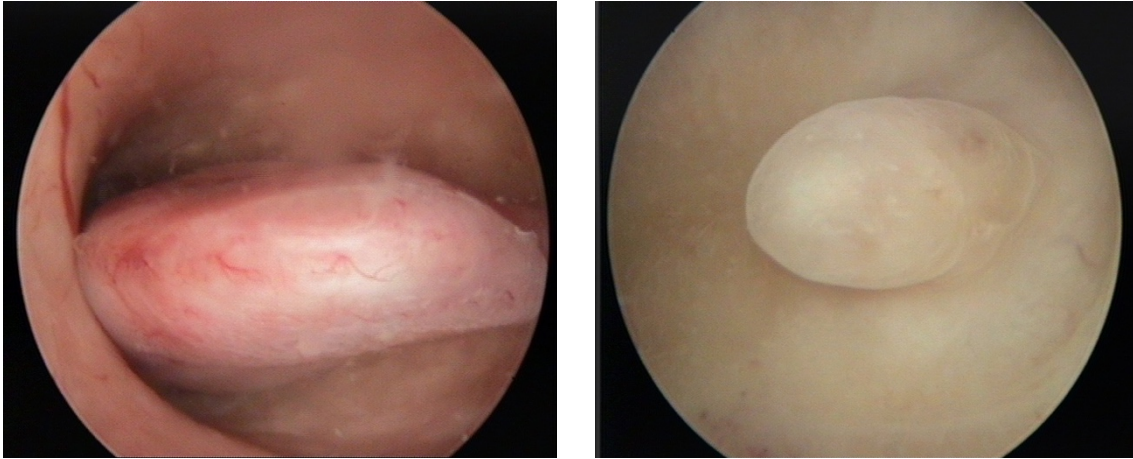


Figura 54: En la imagen histeroscópica de la izquierda se observa un pólipo endometrial sobre endometrio atrófico en una paciente menopáusica y en la imagen de la derecha, un pólipo glandular donde se pueden observar las cabezas glandulares recubriendo la superficie del pólipo endometrial.

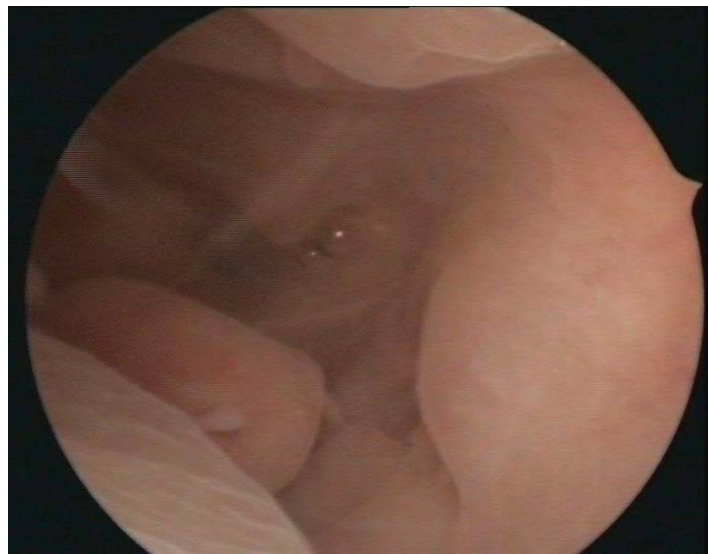


Figura 55: Imagen histeroscópica de un endometrio polipoide.

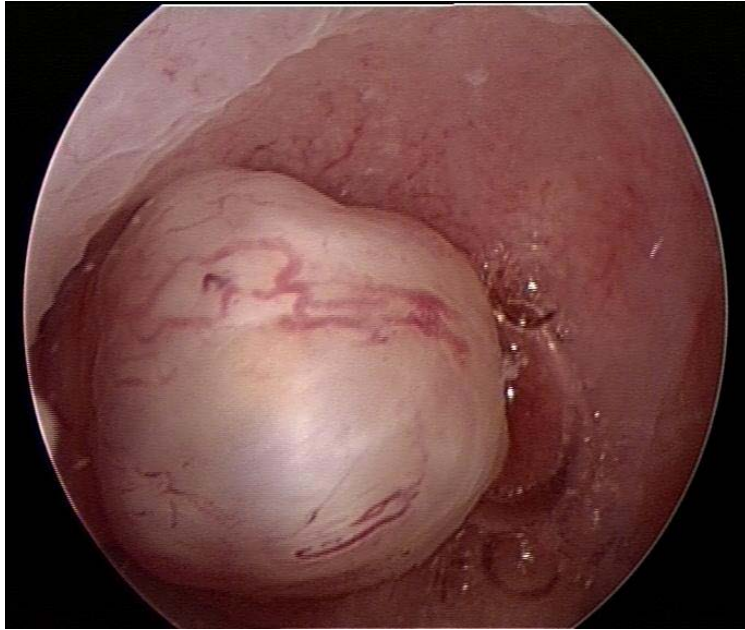


Figura 56: Imagen histeroscópica de un mioma submucoso.

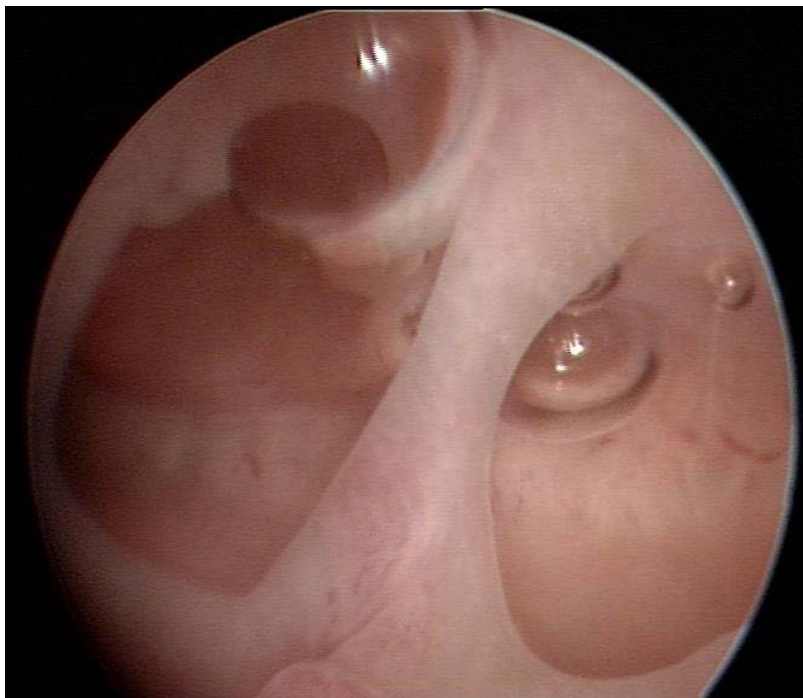


Figura 57: Imagen histeroscópica de una adherencia medial ístmica.

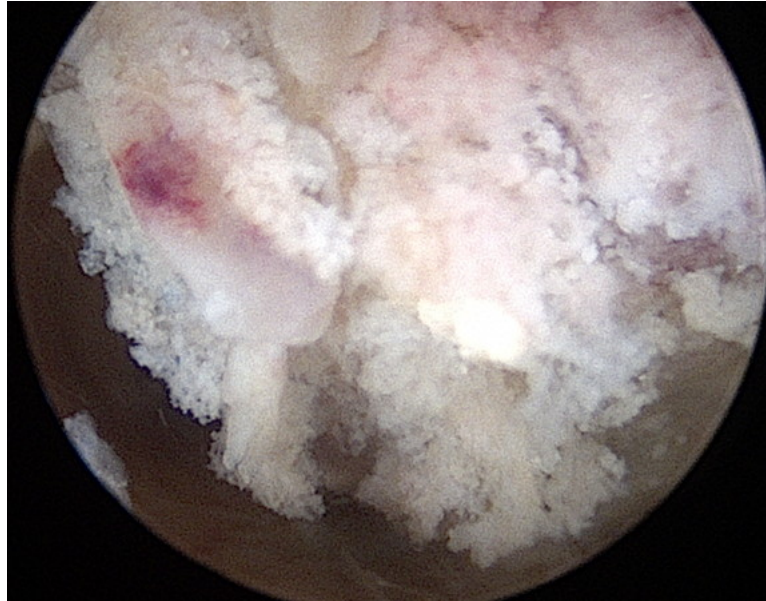


Figura 58: Imagen histeroscópica de restos abortivos.

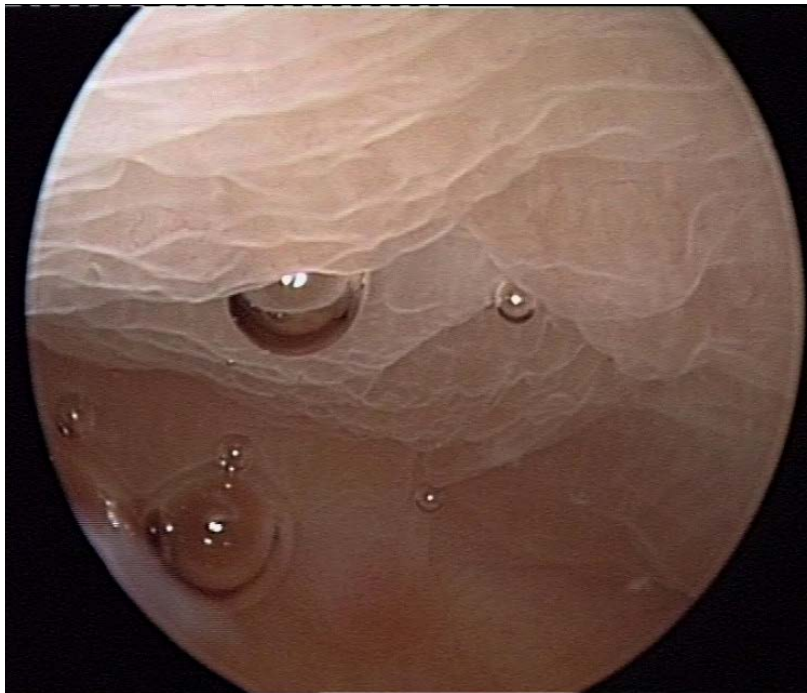


Figura 59: Imagen histeroscópica de endometrio engrosado, ondulado y algo polipoide, típico de los endometrios hipertróficos.

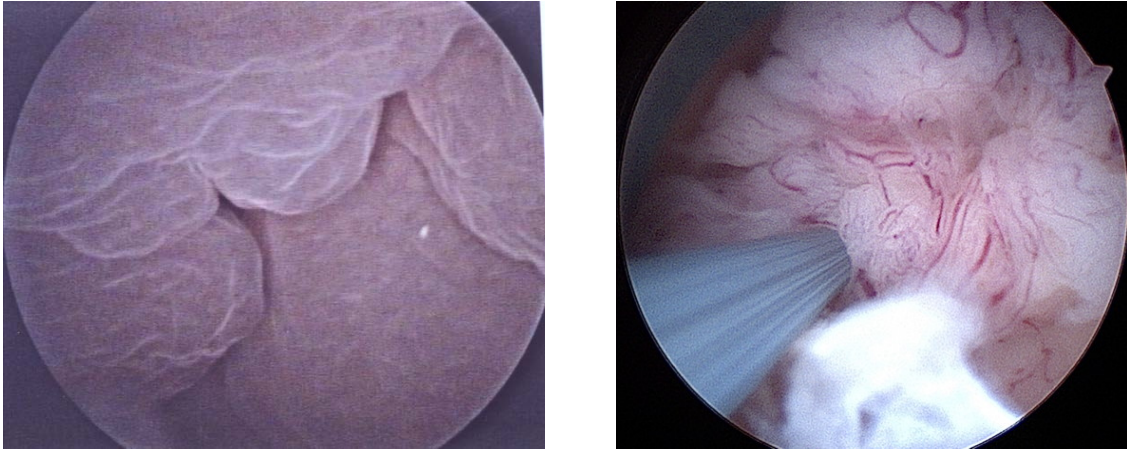


Figura 60: En la imagen histeroscópica de la izquierda se observa una hiperplasia simple y en la imagen de la derecha una hiperplasia compleja.



Figura 61: Imagen histeroscópica de un endometrio quístico, irregular y vascularizado típico del patrón tamoxifeno.

3.4.2 CRITERIOS DE SOSPECHA DE PATOLOGÍA ENDOMETRIAL MALIGNA

3.4.2.1 Criterios ecográficos

Los criterios ecográficos de sospecha de patología cavitaria o endometrial maligna, se caracterizan por la visualización de endometrio engrosado, de patrón heterogéneo, irregular, no uniforme, con presencia o ausencia de áreas quísticas, por lo general irregulares. En ocasiones es posible visualizar la cavidad ocupada por una tumoración de tamaño variable, que puede observarse cómo se extiende hacia ambos cuernos uterinos y hacia el cérvix, tanto en los cortes sagitales como en los transversos. El estudio Doppler color suele mostrar vascularización moderada-abundante, con vasos múltiples con origen focal o vasos con origen multifocal.

La línea de unión endometrio-miometrio suele encontrarse mal definida e incluso interrumpida en los casos que existe infiltración miometrial. En estadios precoces se encontrarán tumoraciones que no infiltran miometrio o en las que la infiltración es inferior al 50% (Figura 62) y en estadios más avanzados la infiltración será superior al 50% (Figuras 63 y 64). Para realizar una buena valoración de la infiltración miometrial, será de ayuda la impresión subjetiva del examinador, tanto en la ecografía 2D como 3D. La reconstrucción volumétrica en 3D, junto con las herramientas que ésta nos proporciona como el modo TUI y VOCAL, permitirán realizar una buena estimación de la infiltración. La valoración de la infiltración miometrial puede realizarse de forma objetiva aplicando los métodos descritos por Karlson's y Gordon's. Alternativamente, puede realizarse la valoración de la infiltración miometrial de forma subjetiva, como ha sido descrito por otros autores. Ambos métodos han sido detallados en el capítulo de la Introducción de esta Tesis. Para la realización de este estudio se ha utilizado el método de valoración subjetiva de la infiltración miometrial, analizando el volumen tridimensional uterino y utilizando todas las herramientas necesarias descritas.

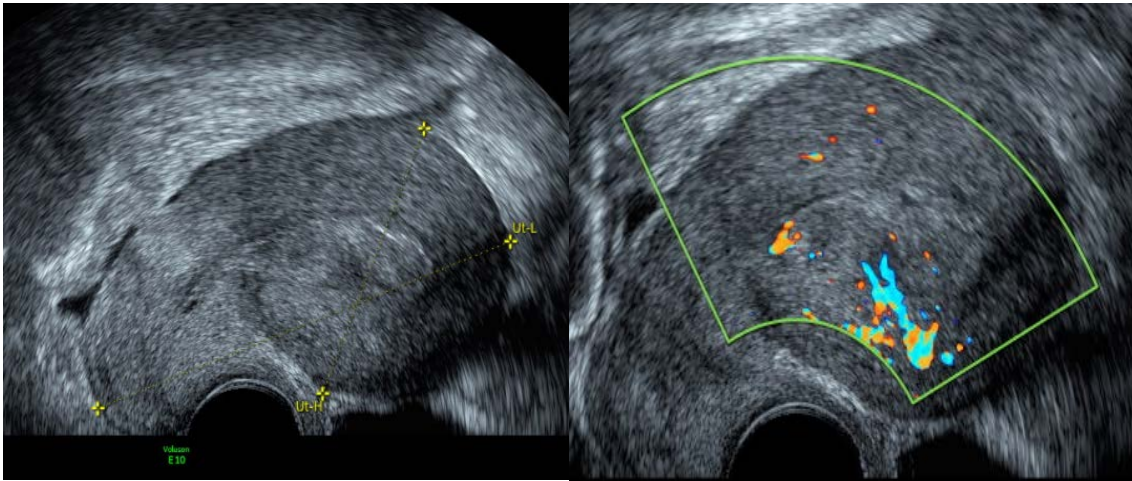


Figura 62: Imagen ecográfica 2D de un cáncer de endometrio que infiltra <50% del miometrio con vascularización Doppler color moderada o score 3.

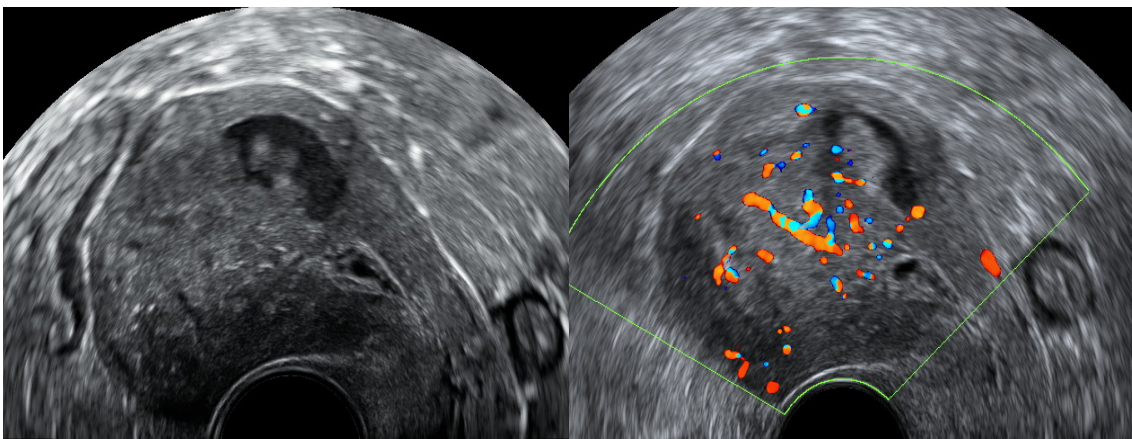


Figura 63: Imagen ecográfica 2D de un cáncer de endometrio que infiltra >50% del miometrio con vascularización Doppler color abundante o score 4.

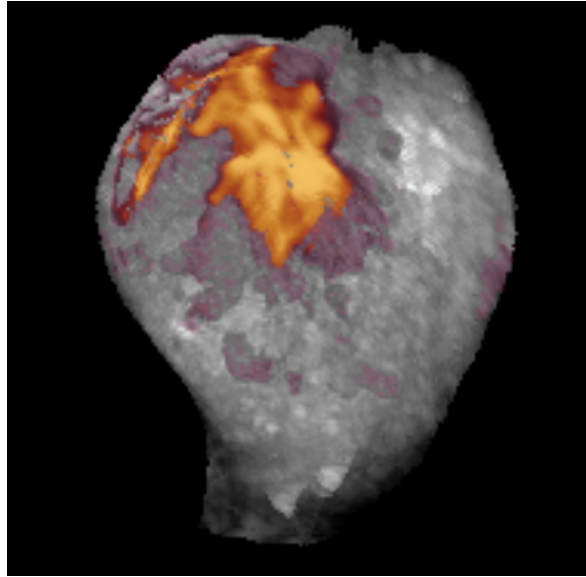


Figura 64: Imagen ecográfica 3D de un cáncer de endometrio que infiltra >50% del miometrio con vascularización Doppler color abundante o score 4.

3.4.2.2 Criterios de la resonancia magnética

1. Lesión hipo o isointensa en T1 con relación al endometrio normal.
2. Discretamente hipointenso o heterogéneo en T2 con relación al endometrio normal.
3. Tras la administración de contraste, los tumores endometriales muestran una avidéz menor por el gadolinio que el miometrio normal adyacente.
4. Tras unos 120 segundos de la administración de gadolinio, el miometrio mostrará máxima captación, comparado a la relativa baja señal de los tumores endometriales.
5. En secuencias de difusión (DWI), los tumores endometriales son bien representados y muestran alta señal y baja restricción en los mapas de ADC.
6. En las secuencias de post-contraste y difusión, es donde se valora la presencia y porcentaje aproximado de invasión miometrial (menos del 50% del miometrio afecto o más del 50% del miometrio afecto).
7. En los tumores limitados al endometrio, se pueden observar como endometrio normal o como áreas engrosadas focales o difusas. Una

junctional zone intacta, excluye la invasión miometrial profunda o mayor al 50%.

8. Además, la DWI puede utilizarse para valorar diseminación metastásica en cérvix o vagina, así como a nivel extrauterino.

(Figuras 65 y 66)

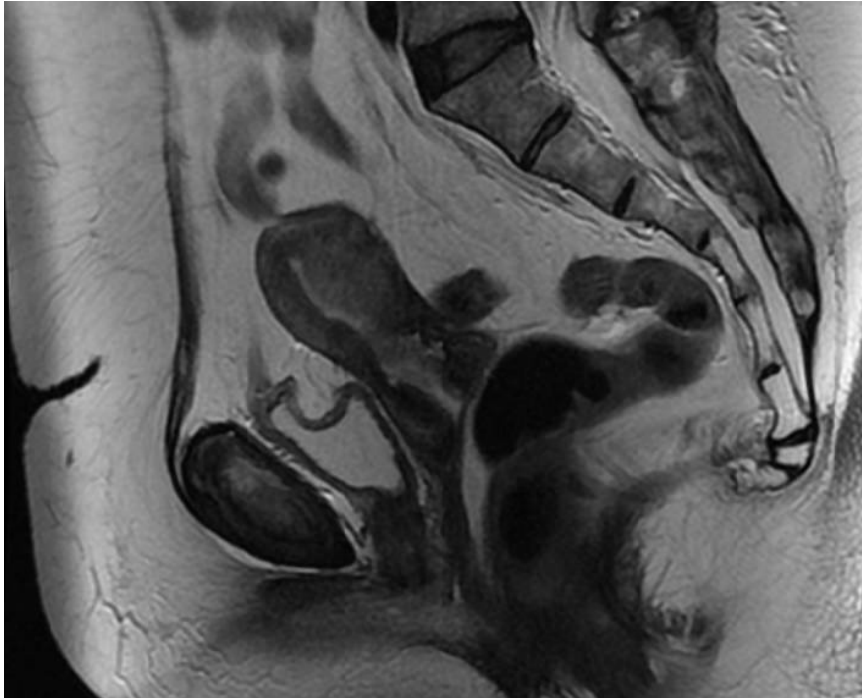


Figura 65: Imagen de resonancia magnética sagital en T2 sospechosa de malignidad que muestra lesión nodular en la pared posterior endometrial, (hipointensa en relación con el endometrio normal), con afectación de la pared miometrial subyacente.

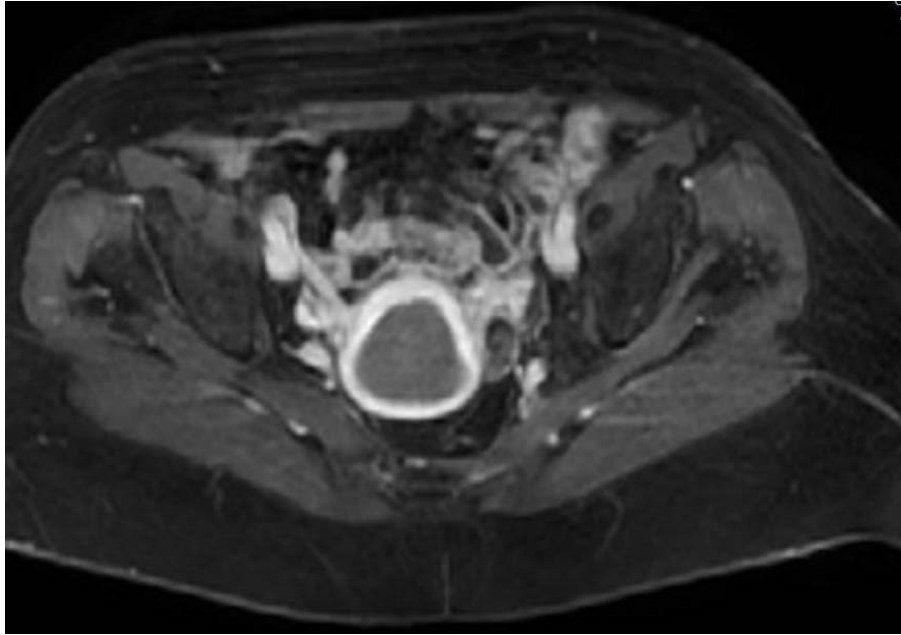


Figura 66: Imagen de resonancia magnética axial en T1 sospechosa de malignidad tras la administración intravenosa de contraste. A nivel de la porción inferior del cuerpo uterino muestra una cavidad endometrial totalmente ocupada por una masa sin aparentes signos de infiltración y típicamente hipocaptante.

3.4.2.3 Criterios histeroscópicos

Los criterios de sospecha de malignidad vía histeroscópica son tumoraciones exofíticas, abigarradas e irregulares, con zonas de necrosis, hemorragia y microcalcificaciones, con abundante vascularización atípica con trayectos tortuosos y múltiples ramificaciones tributarias de ser biopsiadas para confirmar diagnóstico de malignidad (Figura 67).

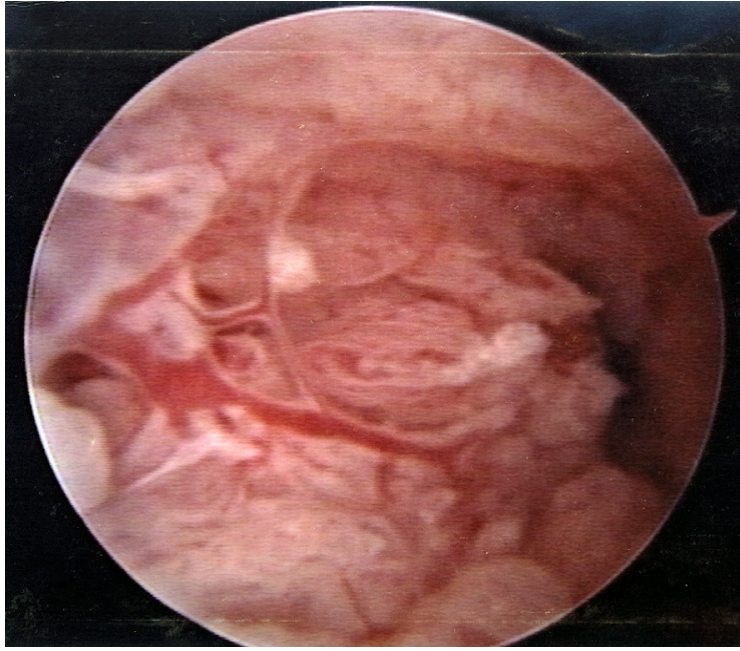


Figura 67: Imagen histeroscópica de una paciente con cáncer de endometrio en la que se observa una tumoración irregular y vascularizada.

3.5. PROCESAMIENTO Y ANÁLISIS DE LOS DATOS ESTADÍSTICOS

Se creó una tabla de datos en Excel para recopilar la información correctamente tabulada en variables codificadas. Una vez grabada la información, se realizó un proceso de validación de las variables para detectar posibles errores en la introducción de datos. En los casos en los que se detectó algún valor anómalo se revisó la información en la historia clínica y en caso necesario se procedió a su corrección. Una vez validada la base de datos fue exportada a un fichero en formato SPSS para su análisis.

Las variables nominales se han descrito con porcentajes, mientras que las variables continuas han sido descritas mediante el uso de su media y desviación típica. Para la comparación de variables continuas se ha utilizado la prueba t de student o su homóloga no paramétrica Mcnemar en función de las asunciones necesarias. Para la comparación de variables nominales se ha utilizado la prueba Ji-Cuadrado o la prueba exacta de Fisher.

Todas las pruebas han sido bilaterales con un nivel de significación del 5%.

La eficacia diagnóstica de la ecografía 3D para el diagnóstico de cáncer de endometrio y el grado de infiltración miometrial ha sido evaluada mediante los índices sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo, valor predictivo negativo y precisión diagnóstica, junto con sus correspondientes intervalos de confianza al 95%.

La inferencia sobre los distintos índices diagnósticos se ha realizado mediante la comparación por intervalos.

La evaluación de la concordancia entre las distintas pruebas diagnósticas se ha evaluado mediante el uso del índice Kappa de Cohen.

Valor de K fuerza de la concordancia < 0.20 pobre, 0.21 – 0.40 débil, 0.41 – 0.60 moderada, 0.61 – 0.80 buena, 0.81 – 1.00 muy buena.

Para la evaluación de la concordancia entre el tamaño tumoral medido por ecografía y el tamaño tumoral obtenido tras el estudio histológico definitivo, se ha utilizado la metodología Bland-Altman Plot.

