



Universidad de Oviedo
Universidá d'Uviéu
University of Oviedo

Departamento de Bioquímica y Biología Molecular
Programa de Doctorado en Biología Molecular y Celular

Estadíaaje Prequirúrgico Del Cáncer De Endometrio Mediante Ecografía Vaginal Bidimensional Y La Herramienta Angiodoppler

Laura Rebeca Lucio González

Oviedo 2016



RESUMEN DEL CONTENIDO DE TESIS DOCTORAL

1.- Título de la Tesis	
Español/Otro Idioma: Estadaje prequirúrgico del cáncer de endometrio mediante ecografía vaginal bidimensional y herramienta angiodoppler.	Inglés: Preoperative staging of endometrial cancer by two-dimensional vaginal ultrasound and angiodoppler tool.
2.- Autor	
Nombre: Laura Rebeca Lucio González	DNI/Pasaporte/NIE:
Programa de Doctorado: Biología Molecular y Celular	
Órgano responsable: Dep. Bioquímica y Biología molecular	

RESUMEN (en español)

Introducción: El cáncer de endometrio es el tumor maligno más frecuente del tracto genital femenino en occidente. La intervención quirúrgica ha reemplazado a la radioterapia como el tratamiento. Tanto la profundidad de la invasión en el miometrio como la diferenciación del carcinoma se relacionan directamente con la metástasis en los ganglios linfáticos pélvicos. La determinación de la presencia de invasión profunda requiere del uso de técnicas de imagen. La ecografía transvaginal (TVS) ha demostrado ser equivalente a la resonancia magnética (RM), en la estadificación preoperatoria de cáncer de endometrio. La TVS tiene la ventaja sobre la RM de ser de fácil acceso y sin ningún costo adicional, y se realiza en el trabajo diario. Se plantea la siguiente hipótesis: El examen de las pacientes mediante la utilización de ultrasonidos en dos dimensiones complementados con la herramienta angiodoppler, es una prueba necesaria y suficiente por si misma para el estadaje prequirúrgico de las pacientes diagnosticadas de carcinoma de endometrio mediante pruebas histológicas, siendo además comparable al uso del estudio de las pacientes mediante resonancia magnética abdominopélvica en cuanto a la planificación del tratamiento y la previsión de la evolución de la enfermedad. Material y métodos: Se incluyeron pacientes con diagnóstico histológico de cáncer endometrial procedentes de diferentes áreas de ginecología del área IV. Se incluyeron 83 pacientes, todas se sometieron a un examen de ultrasonido estandarizado siguiendo un protocolo estricto. Todas las pacientes fueron estudiadas por RM en la fase de valoración prequirúrgica. Todas fueron sometidas a cirugía y el diagnóstico definitivo se estableció mediante el estudio anatomopatológico. Se elaboró una plantilla de recogida de datos entre los que se incluyeron: datos demográficos, datos somatométricos, antecedentes médicos de interés, fecha de realización de los distintos estudios establecidos según protocolos anteriormente expuestos, así como los resultados de los mismos. Las variables de ultrasonido que se evaluaron en tiempo real durante el examen 2D incluyeron: El tamaño del tumor en tres diámetros perpendiculares, margen libre de tumor mínimo, relación de diámetro tumoral / diámetro anteroposterior uterino, ecogenicidad del tumor, interfase endometrio/miometrio, la presencia de patología benigna uterina asociada, distancia del borde caudal de la lesión en relación al cérvix, características de la vascularización, cantidad de vascularización del tumor como se introdujo por el grupo Internacional (I.O.T.A.). Resultados: La comparación entre los



índices kappa de ambas pruebas diagnósticas de imagen fue similar entre RM y TVS (0.55 y 0.65). La sensibilidad, especificidad y valores predictivos se reflejan en la siguiente tabla:

	Resonancia	Ecografía
VPP	85%	92%
VPN	79%	73%
Sensibilidad	91%	84%
Especificidad	68%	86%

Asimismo se estableció un modelo de regresión con una ecuación matemática para la predicción diagnóstica de la ecografía con una sensibilidad del 89%.

Conclusiones: Los resultados diagnósticos de la resonancia magnética y los de la ecografía son similares, lo cual se avala mediante el análisis estadístico de los datos que aportan ambas pruebas. El análisis de concordancia representado por el índice Kappa con respecto al diagnóstico real o histológico, es similar para ambas técnicas de imagen y aunque no exista significación estadística, en el caso de la ecografía es algo mejor la coincidencia con el estadiaje final. Datos subjetivos como la ecogenicidad y la vascularización y datos objetivos como el grosor endometrial, la relación entre diámetros tumoral y uterino (ratio tumoral) y velocidad máxima de los vasos intra-tumorales, arrojan diferencias estadísticamente significativas entre los cánceres de endometrio en estadio precoz y los de estadio avanzado, sirviendo como marcadores ecográficos para clasificar pre-quirúrgicamente el estadio tumoral. La sensibilidad y especificidad y los valores predictivos de la ecografía transvaginal y de la resonancia magnética son similares y por tanto comparables como herramientas diagnósticas de imagen.

RESUMEN (en Inglés)

Introduction: Endometrial cancer is the most common malignant tumor of the female genital tract in occidente. La surgery has replaced radiation therapy as treatment. Both the depth of invasion in the myometrium and differentiation of carcinoma are directly related to metastasis in the pelvic lymph nodes. Determining the presence of deep invasion requires the use of imaging techniques. Transvaginal sonography (TVS) has shown to be equivalent to magnetic resonance imaging (MRI) in the preoperative staging of endometrial cancer. The TVS has the advantage over MRI to be easily accessible and at no additional cost, and is done at work diario. Se raises the following hypothesis: The examination of patients using two-dimensional ultrasound complemented with the tool angiodoppler, it is a necessary and sufficient evidence in itself for the preoperative staging of patients diagnosed with endometrial carcinoma by histological evidence, and is also comparable to the use of the study of patients with abdominopelvic MRI regarding treatment planning and forecast the evolution of the disease. Methods: Patients with histological diagnosis of endometrial cancer from different areas of gynecology area IV. 83 patients were included, all underwent an ultrasound examination following a strict standardized protocol. All patients were studied by MR in presurgical evaluation phase. All underwent surgery and definitive



diagnosis was established by histopathological study. demographics, somatometric data, medical history, date of completion of various studies established protocols as discussed above, and the results thereof: a template data collection among which were included was prepared. The variables ultrasound were evaluated in real time during the 2D examination included: Tumor size in three perpendicular diameters, free margin of minimum tumor, relative tumor diameter / uterine anteroposterior diameter, echogenicity of the tumor, interface endometrium / myometrium, the presence of benign uterine associated flow from the edge of the lesion in relation to the cervix, characteristics of vascularization, number of tumor vascularization as introduced by the International group (IOTA) RESULTS: the comparison between kappa indexes of both diagnostic imaging tests was similar between MR and TVS (0.55 and 0.65) .The sensitivity, specificity and predictive values are reflected in the following table:

	MRI	Ultrasound
PPV	85%	92%
NPV	79%	73%
Sensibility	91%	84%
Especificity	68%	86%

A regression model with a mathematical equation for predicting diagnostic sonography with a sensitivity of 89% was also established.

Conclusions: The diagnostic results of MRI and ultrasound are similar, which is endorsed by the statistical analysis of the data provided by both tests. The concordance analysis represented by the Kappa index relative to actual or histological diagnosis is similar for both imaging and although there is no statistical significance in the case of ultrasound is better coincidence with the subjective final. Datos staging as echogenicity and vascularization and objective data as endometrial thickness, the relationship between tumor and uterine diameters (tumor ratio) and maximum speed of the intratumoral vessels, yield statistically significant differences between endometrial cancers early stage and stadium advanced, serving as sonographic markers to classify pre-surgical tumor stage. The sensitivity and specificity and predictive values of transvaginal ultrasound and MRI are similar and therefore comparable as diagnostic imaging tools.

“Es necesario esperar, aunque la esperanza haya de verse siempre frustrada, pues la esperanza misma constituye una dicha, y sus fracasos, por frecuentes que sean, son menos horribles que su extinción.”

Samuel Johnson (1709-1784) Escritor inglés.

Dedicado a Fran mi marido , mi compañero, mi ancla.

A Carmen y Sofía las luces de mi vida.

A mis padres, estoy y soy gracias a ellos.

Agradecimientos

Este trabajo no habría sido posible sin el soporte y ayuda tanto profesional como personal de una serie de personas.

Al Doctor Francisco Javier Ferrer Barrientos por su gran dedicación, apoyo y esfuerzo en la dirección de esta tesis doctoral.

Al Doctor Celestino González tutor de este periodo académico por sus consejos, su trabajo y tiempo.

A Natalia Fernández Arrizabalaga, compañera, amiga y mentora profesional cuyo trabajo y paciencia han sido imprescindibles para este trabajo.

Al equipo de enfermería de la Unidad de Ecografía Ginecológica del Hospital Universitario Central de Asturias, Nieves González y Azucena Suárez por su aliento, ayuda y ánimo aún en los momentos más difíciles durante toda mi vida laboral.

A la unidad de Ginecología Oncológica del Departamento de Ginecología y Obstetricia, Doctora Rodríguez Vega, Soledad Fidalgo y Beatriz Gómez, ésta última además, compañera infatigable de guardias .

A Rafael Canal de la unidad de histeroscopia, a los residentes de ginecología y en general a los miembros del staff del Departamento de Ginecología y Obstetricia del HUCA por su trabajo y preocupación.

Al Doctor Pablo Martínez Cambor por su atención y su imprescindible asesoramiento estadístico.

A toda mi familia por su apoyo incondicional y comprensión.

ÍNDICE

ÍNDICE DE TABLAS	5
ÍNDICE DE FIGURAS.....	6
ABREVIATURAS.....	8
INTRODUCCIÓN	11
<u>1.Epidemiología del cáncer de endometrio</u>	14
1.2 Factores de riesgo.....	15
1.2.1. Factores de riesgo ambientales y demográficos	15
1.2.2. Predisposición genética	19
1.2.2. Factores de Riesgo Histológico.....	20
<u>3.Evaluación Prequirúrgica.....</u>	25
3.1 Importancia de la estadificación prequirúrgica	25
3.2 Papel de la ecografía transvaginal	27
3.3 Criterios ecográficos	28
HIPÓTESIS.....	40
OBJETIVOS.....	44
MATERIAL Y MÉTODOS	48
<u>1.-Población del Estudio</u>	48
<u>2.- Aspectos éticos</u>	51
<u>3.-Especificaciones técnicas</u>	52
3.1 Fundamentos de la herramienta Doppler.....	53
<u>4.- Metodología</u>	55
<u>5.-Variables analizadas.....</u>	57
5.1 Datos no ecográficos.....	57
5.2 Datos ecográficos.....	58
<u>6.- Estudio estadístico</u>	71
RESULTADOS.....	77
<u>Consideraciones previas</u>	77
<u>1.Estudio descriptivo</u>	78
1.1-Variables clínicas.....	78
1.2 -Variables Ecográficas	81
1.2.1-Ecografía estándar	81
1.2.2.Ecografía para el estadiaje prequirúrgico	82
1.3 Diagnóstico por ecografía	87
1.4-Diagnóstico por Resonancia Magnética.....	92

1.5. Diagnóstico Anatómico-Patológico de la pieza quirúrgica	92
2. Estudio Comparativo.....	94
2.1. Concordancia de la ecografía y la resonancia	94
2.2. Concordancia de la resonancia y el diagnóstico histológico	95
2.3. Concordancia de la ecografía y el diagnóstico histológico	96
2.4. Análisis comparativo según el diagnóstico histológico.....	97
2.4.2 Datos Objetivos.....	102
2.5. Cáncer de endometrio estadio II.....	105
2.6 Análisis de fallos y aciertos de las pruebas	106
2.6.1. Fallo de ambas pruebas	106
2.6.2. Análisis de los fallos	107
2.7. Aciertos de la ecografía frente a la resonancia.....	109
2.8. Análisis de patología benigna (miomas) como sesgo diagnóstico para la ecografía..	110
3. Sensibilidad, especificidad y valores predictivos	111
3.1 Sensibilidad, especificidad y valores predictivos de la resonancia	111
3.2 Sensibilidad, especificidad y valores predictivos de la ecografía.....	113
4. Modelo de regresión.....	115
5. Influencia de las variables para el diagnóstico erróneo	124
5.1. Influencia en la ecografía	124
5.2 Influencia en el fallo en la Resonancia Magnética	127
Discusión	132
1. Etiología del cáncer de endometrio características demográficas e histológicas ...	132
2- Estadios tumorales	135
3- Datos aportados por la ecografía.....	136
3.1 Ecografía previa al diagnóstico	137
3.2 Ecografía de estadiaje prequirúrgico. Parámetros Objetivos.....	138
4- Diagnóstico de la estadificación tumoral	150
4.1. Concordancia de la ecografía con el diagnóstico	151
4.2. Concordancia de la resonancia con el diagnóstico	152
4.3. Concordancia entre ambas pruebas de imagen	153
5. Análisis de fallos y aciertos en ambas pruebas diagnósticas.....	154
5.1 Fallo de ambas pruebas	154
5.2. Análisis de los errores en ecografía.....	156
5.2.1 Presencia de Miomas	156
5.2.2 Otros factores que pueden alterar la capacidad diagnóstica de la ecografía.....	157
5.2.3 Aciertos en la ecografía y fallos en la resonancia	161
5.3 Análisis de los errores en la resonancia.	161
6. Sensibilidad y especificidad de ambas pruebas diagnósticas	162
6.1 Sensibilidad , especificidad y valores predictivos de la ecografía	163
6.2 Sensibilidad , especificidad y valores predictivos de la resonancia.....	166
6.3. Características de la ecografía y de la resonancia, comparación entre ambas.	167
7. Modelo de regresión y Modelo de predicción	172
8. Algoritmo para el estadiaje y tratamiento	175
CONCLUSIONES	183

ANEXOS	187
Bibliografía	194

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1: Criterio de exclusión absoluta para la cirugía programada.....	pág. 49
Tabla 2: Datos clínicos no ecográficos recogidos en el estudio.....	pág. 57
Tabla 3: Datos ecográficos recogidos en el estudio.....	pág. 58
Tabla 4: Grado de concordancia según índice Kappa.....	pág. 72
Tabla 5: Variables métricas en eco de estadiaje.....	pág. 83
Tabla 6: Variables métricas en eco de estadiaje en pacientes con estadio mayor IB.....	pág. 88
Tabla 7: Variables métricas en eco de estadiaje en pacientes con estadio IA.....	pág. 89
Tabla 8: Variables métricas cuando ECO diagnosticó estadio mayor de IB.....	pág. 90
Tabla 9: Tabla comparativa de variables métricas según estadio IA o mayor.....	pág. 103
Tabla 10: Distancia media de tumor a cérvix.....	pág. 105
Tabla 11: Casos en los que ambas pruebas discrepan y ECO coincide con histología.....	pág. 107
Tabla 12: Casos en los que ambas pruebas discrepan y RNM coincide con histología	pág. 108
Tabla 13: Sensibilidad, especificidad y valores predictivos para ambas pruebas.....	pág. 114
Tabla 14: Correlación entre ratio tumoral y diagnóstico de IA en el modelo matemático.....	pág. 116
Tabla 15: Correlación entre interfase y diagnóstico de IA en el modelo matemático.....	pág. 116
Tabla 16: Correlación entre ecogenicidad y diagnóstico de IA en el modelo matemático.....	pág. 117
Tabla 17: Modelo matemático de regresión.....	pág. 119
Tabla 18: Características de la ROC-COR para el modelo	pág. 121
Tabla 19: Características de la ROC-COR para el modelo tras la ecuación.....	pág. 123
Tabla 20 : Parámetros significativos para la sensibilidad de la ECO.....	pág. 125
Tabla 21: Parámetros significativos para la sensibilidad de la RNM.....	pág. 127

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1	Factores adicionales de mal pronóstico. Factores dependientes del grado histológico.....	pág. 12
Figura 2	Estadía FIGO 2009.....	pág. 15
Figura 3	Factores de riesgo para el cáncer de endometrio.....	pág. 17
Figura 4	Algoritmo para la evaluación diagnóstica del cáncer de endometrio.....	pág. 23
Figura 5	Estadía en pacientes no subsidiarias a cirugía.....	pág. 26
Figura 6	Organigrama de inclusión de pacientes en el estudio.....	pág. 50
Figura 7	Organigrama del tratamiento quirúrgico del cáncer de endometrio.....	pág. 56
Figura 8	Imagen medida fondo cérvix y anteroposterior.....	pág. 59
Figura 9	Imagen medida transversa uterina.....	pág. 60
Figura 10	Imagen medida endometrial/grosor tumoral.....	pág. 61
Figura 11	Imagen medida endometrio libre de tumor.....	pág. 62
Figura 12	Imagen medida endometrio libre de tumor.....	pág. 63
Figura 13	Imagen ecogenicidad endometrial.....	pág. 64
Figura 14	Interfase endometrio miometrio.....	pág. 65
Figura 15	Imagen de patología benigna.....	pág. 66
Figura 16	Imagen de medida de distancia de tumor a cérvix.....	pág. 67
Figura 17	Imagen de vascularización tumoral.....	pág. 68
Figura 18	Clasificación vascular tumoral en Power Doppler.....	pág. 69
Figura 19	Representación del índice de resistencia y velocidad máxima de flujo en sístole.....	pág. 70
Figura 20	Distribución del IMC de la muestra según OMS.....	pág. 79
Figura 21	Representación de interfase, ecogenicidad, y presencia de miomas en la muestra.....	pág. 85
Figura 22	Datos descriptivos de la vascularización en la muestra con Power Doppler.....	pág. 87
Figura 23	Número de pacientes según diagnóstico para cada prueba y estadio final.....	pág. 93
Figura 24	Ecogenicidad del tumor según estadio final.....	pág. 99
Figura 25	Vascularización según estadio final.....	pág. 101

Figura 26 Curva ROC-COR del modelo de regresión.....	pág. 120
Figura 27 Curva ROC-COR del modelo tras la ecuación.....	pág. 122
Figura 28 Algoritmo para el manejo del carcinoma de endometrio.....	pág. 178

ABREVIATURAS

ECO: Ecografía.

TVS: Ecografía transvaginal.

RMN o RM: Resonancia magnética.

AP: Antero posterior.

Vel. Max.: Velocidad máxima (de flujo).

Ratio Tum.: Ratio grosor tumoral/ diámetro antero posterior uterino.

Introducción

INTRODUCCIÓN

El cáncer de endometrio es el tumor maligno más frecuente del tracto genital femenino en el mundo occidental y el segundo en mortalidad, tras el cáncer de ovario (1).

En los últimos años son diagnosticados en los EE.UU. 38 000 nuevos casos por año, y esta enfermedad representa alrededor de 3.000 muertes al año (2).

En España, el cáncer de cuerpo uterino es el tercero en frecuencia, detrás del cáncer de mama y el de colon-recto.

Supone el tumor ginecológico genital más frecuente, ya que el cáncer de ovario ocupa el cuarto puesto y el de cérvix el octavo lugar. Según los datos recogidos correspondientes al año 2008 por el European Cancer Observatory (ECO) (3), el cáncer de útero afecta a 4427 mujeres (tasa de incidencia ajustada por edad 15,2/100.000 mujeres/año) y provoca la muerte de 1187 pacientes (tasa de mortalidad ajustada por edad 3,1/100.000 mujeres/año).

La mayor incidencia de este tipo de tumores se produce entre las mujeres de 50 a 70 años, de las que un 70% está en periodo postmenopáusico y sólo un 5% de los casos son menores de 40 años. La tasa incidencia ajustada por edad en España es de 10,4 por 100.000 mujeres y la de mortalidad de 2,4 por 100.000 (1).

De los 48 millones de mujeres estadounidenses mayores de 35 años en este momento, 700 000 contraerán un carcinoma en algún momento durante sus vidas. En España la incidencia es de 7-13/100.000 mujeres y año (3).

Se ha encontrado (4) que la incidencia de esta enfermedad es mayor entre las mujeres de raza blanca que entre las mujeres negras, con una edad media de aparición mayor en este último grupo.

Por otra parte, tanto en la pre menopausia como en las mujeres posmenopáusicas, la incidencia de carcinoma de endometrio aumenta con la edad.

En los últimos años, el tratamiento quirúrgico ha reemplazado a la radioterapia como el tratamiento de elección para estos carcinomas. Incluso en los carcinomas de alto riesgo o en estadios avanzados puede realizarse una cirugía cito reductora sin excesivas complicaciones, con la ventaja adicional de que tal intervención puede evitar una recidiva de la enfermedad.

Con respecto al pronóstico del carcinoma endometrial, un número bien definido de parámetros han demostrado que se correlaciona con la aparición de metástasis en los ganglios linfáticos dependiendo en gran medida de esto la supervivencia de la paciente.

Edad >60 años	Bajo Riesgo	IA G1-2 (Tipo 1)
Infiltración miometrial >50% (1)		IA G3 (Tipo 1)
Alto grado histológico (tipo 1 G3 y tipo 2) (1)		IB G1-2 (Tipo 1)
Infiltración espacio linfovascular	Riesgo Intermedio	II G1-2 (Tipo 1)
Tamaño tumoral		IB G3 (Tipo 1)
Afectación de tercio inferior del útero		II G3 (Tipo 1)
Afectación ganglionar (1)	Alto riesgo	Cualquier Tipo 2
Afectación del estroma cervical (1)		
Extensión extrauterina (1)		

(1) Factores incluidos en la estadificación

Figura 1 A la derecha factores adicionales de mal pronóstico, a la izquierda factores dependientes del grado histológico. Factores de riesgo para el cáncer de endometrio, Oncoguía SEGO 2010.

En un estudio del Gynecologic Oncology Group (GOG) se demostró que tanto la profundidad de la invasión del tumor en el miometrio como el grado de diferenciación exhibida por un carcinoma endometrial se correlacionan directamente con la incidencia de metástasis en los ganglios linfáticos pélvicos (5).

Por lo tanto, la disponibilidad de datos preoperatorios precisos sobre el estadio del tumor es de crucial importancia en la elaboración de un tratamiento individualizado apropiado para este tipo de pacientes.

1.Epidemiología del cáncer de endometrio

En los Estados Unidos, en el año 2014, el cáncer endometrial se diagnosticó en un número estimado de 52.630 mujeres, de las que 8.590 sucumbieron a su enfermedad (6).

La mayoría de los cánceres de endometrio se diagnostican en una fase temprana (75%), y la tasa (5) de supervivencia es del 75%. La edad media de diagnóstico en Estados Unidos es de 60 años (7).

Las mujeres caucásicas, tienen un riesgo de por vida de 2.88% de desarrollar cáncer uterino en comparación con un riesgo 1,69% para las afro-americanas.

Las mujeres afroamericanas son más propensas a tener el tipo no endometriode, y tumores de alto grado y en una etapa más avanzada de la enfermedad en el momento del diagnóstico en comparación con las mujeres caucásicas que tienen características demográficas similares (4).

La estadificación del cáncer de endometrio es quirúrgica. La FIGO ha presentado la nueva estadificación, que es de aplicación a partir de enero de 2010 (8).

CÁNCER DE ENDOMETRIO. FIGO 2009	
Estadio I	Tumor confinado al cuerpo del útero
IA	No invasión del miometrio o inferior a la mitad
IB	Invasión del miometrio igual o superior a la mitad
Estadio II	Tumor que invade estroma cervical sin extenderse más allá del útero (2)
Estadio III (2)	Extensión local y/o regional del tumor
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

(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 de forma separada sin que modifique el estadio.

Figura 2 Estadaje de la FIGO 2009 para el cáncer de endometrio (8)

1.2 Factores de riesgo

1.2.1. Factores de riesgo ambientales y demográficos

Los factores de riesgo más comunes para el desarrollo de este tipo de cáncer son los siguientes:

La exposición a los estrógenos sin tratamientos que los contrarresten, de manera prolongada, se asocia con muchos casos de tipo I de cáncer de endometrio. La terapia de reemplazo con estrógeno para paliar los síntomas de la menopausia aumenta el riesgo de proliferación endometrial hacia el cáncer de 2 a 20 veces, con un riesgo creciente que se correlaciona con la duración del uso (9).

La administración concomitante de progestágenos de forma continua o intermitente (10 a 15 días / mes) reduce significativamente este aumento del riesgo de cáncer (9,10).

La exposición a estrógenos endógenos sin oposición, como ocurre en la anovulación crónica (síndrome de ovario poliquístico) (9), los tumores productores de estrógeno, y con la conversión periférica excesiva de los andrógenos a estrona en el tejido adiposo, también se asocia con un mayor riesgo de desarrollar hiperplasia endometrial y cáncer (10).

El tamoxifeno, un modulador selectivo del receptor estrogénico, actúa como un estrógeno antagonista en los tejidos de mama y de un agonista en el hueso y los tejidos del endometrio (11). El uso del tamoxifeno se asocia con un aumento de 6 a 8 veces en la incidencia de cáncer de endometrio (12,13,14).

La epidemia de obesidad en los países desarrollados (15,16,17) puede tener un profundo impacto sobre la incidencia de cáncer de endometrio (15) encontrada en estos países (16). El impactante aumento de la incidencia de ésta patología asociado con la obesidad (17) se explica por la mayor producción endógena de estrógenos a través de aromatización en los tejidos adiposos. Además, antes de la menopausia las mujeres obesas son más propensas a sufrir de anovulación crónica.

La diabetes mellitus se asocia con un mayor riesgo de cáncer endometrial que puede estar relacionado con la obesidad concurrente (18), aunque una asociación independiente entre la diabetes y el cáncer endometrial ya ha sido correlacionada por algunos autores (19,20,21,22).

Factores de riesgo	RR
Exposición a estrógenos exógenos	10-20
Hiperinsulinemia Riesgo familiar o genético (Lynch II)	10
Tamoxifeno	2-8
Obesidad	2-5
Edad avanzada	2-3
Diabetes mellitus	1.3-3
Hipertensión arterial	1.3-3
Menopausia tardía Síndrome de ovarios poliquísticos	2-3
Nuliparidad	3
Historia de esterilidad	2-3
Menarquia temprana	1.5-2
Antecedente de cáncer de mama	

Figura 3 Factores de riesgo para el cáncer de endometrio, Oncoguía SEGO 2010(1)

La hipertensión se ha asociado epidemiológicamente con un mayor riesgo de patología oncológica en el endometrio (19), pero el papel de si la hipertensión representa un factor de riesgo independiente o la asociada está sesgado por la presencia de comorbilidades médicas, como la diabetes y la obesidad, y es un tema que aún no está claro (19).

La edad también representa un factor de riesgo importante para el desarrollo de este tipo de cáncer (20). La mayoría de las pacientes se diagnostican tras la menopausia, con sólo el 15% de ellas diagnosticadas antes de la edad de 50 años y sólo un 5% antes de los 40 años de edad (21).

Las mujeres más jóvenes que desarrollan cáncer de endometrio tienen más probabilidad de ser obesas y nulíparas (22) y el diagnóstico más frecuente es el de carcinoma endometriode bien diferenciado histológicamente, con la enfermedad de estadio más precoz que las mujeres de mayor edad (23).

Las características reproductivas asociadas con un mayor riesgo de cáncer de endometrio incluyen nuliparidad, la infertilidad, la temprana edad de la menarquia, y edad tardía de la menopausia (24).

Es importante destacar que el uso de la combinación oral de las píldoras anticonceptivas depot de acetato de medroxiprogesterona, y la progesterona secretada por algunos dispositivos intrauterinos reduce el riesgo de desarrollo de cáncer endometrial (25,26) .

Fumar también se ha asociado con un menor riesgo de cáncer de endometrio, especialmente en mujeres posmenopáusicas (27).

1.2.2. Predisposición genética

Una cuestión a aclarar es la posibilidad de que exista una predisposición genética a desarrollar este tipo de cáncer.

Las mujeres con síndrome de Lynch o colon hereditario sin poliposis (HNPCC) tienen un mayor riesgo de desarrollar cáncer endometrial, de colon y cáncer de ovario (28,29,30) . Este síndrome autosómico dominante se caracteriza por una mutación de la línea germinal en uno de los genes de reparación de falta de coincidencia: MLH1, MSH2, PMS2, o MSH6. El riesgo acumulado estimado de desarrollar cáncer de endometrio a los 70 años es del 54% para MLH1, 21% para MSH2, y 16% para las mutaciones MSH6 (31,32,33).

Este riesgo de cáncer de endometrio aumenta significativamente después de los 40 años, con una edad media de diagnóstico de 46 años. Las mutaciones somáticas en el gen PTEN son comunes en los casos esporádicos de cáncer endometrial (33,32) .

Una mutación de línea germinal PTEN se puede encontrar en pacientes con el síndrome de Cowden, y los pacientes que tienen este raro síndrome familiar autosómico dominante , tienen un mayor riesgo de cáncer de mama, tiroides, y los cánceres de endometrio (31,32).

La asociación entre mutaciones de genes de las líneas germinales en genes BRCA y el riesgo de cáncer de endometrio sigue siendo controvertido (34).

1.2.2. Factores de Riesgo Histológico.

Al hablar de cáncer de endometrio es importante destacar que estamos tratando dos tumores distintos no solo histológicamente, sino en su biología, pronóstico y tratamiento (Evidencia 1C. Consenso E) (1).

Tipo 1: Adenocarcinoma de tipo endometriode, hormono dependiente y desarrollado por la secuencia hiperplasia-carcinoma. Se relaciona con la exposición a estrógenos. Buen pronóstico, en general, y lenta evolución.

Tipo 2: Más frecuente en la postmenopausia sin relación con la exposición a estrógenos. No responde a tratamiento hormonal. Por definición se trata de tumores de alto grado que histológicamente corresponden en muy alta frecuencia a los carcinomas de tipo seroso y de células claras (35). Evolución más agresiva y con peor pronóstico que el tipo 1, suele diagnosticarse en estadios más avanzados.

En este trabajo serán tratados de forma conjunta en la estrategia de diagnóstico, pero de forma diferenciada en las guías de tratamiento y seguimiento. La clasificación histológica se solapa con la clasificación del cáncer de endometrio en tipos 1 y 2. Los carcinomas endometrioides y sus variantes, así como el carcinoma mucinoso encajarían en los carcinomas de tipo 1, mientras que los carcinomas serosos y de células claras (carcinomas no-endometrioides) serían los prototipos de los tumores de tipo 2. En ocasiones los carcinomas indiferenciados se desarrollan a partir de carcinomas endometrioides de grado 1 o 2, y en estos casos se usa la denominación de Carcinoma Des diferenciado; este es un tipo de tumor que puede asociarse a inestabilidad de micro satélites y a síndrome de Lynch (36,37,38) . Existe una corriente de opinión creciente de considerar a los Tumores Mülllerianos Mixtos Malignos (Carcinosarcomas) como carcinomas que presentan una transformación morfológica hacia sarcoma.

En realidad, su historia natural depende esencialmente del componente epitelial, que a menudo es de alto grado, con un pronóstico y tratamiento asimilables al carcinoma de endometrio de tipo 2. El componente escamoso no se contabiliza como componente sólido. Cuando la atipia citológica es desproporcionada a la complejidad arquitectónica, el grado se incrementa en un punto. Los carcinomas no-endometrioides, es decir de tipo 2 (serosos, células claras), determinan su grado por el aspecto nuclear y por tanto siempre deben considerarse de alto grado (G3) (8).

2.La evaluación diagnóstica

El sangrado genital anómalo es el signo principal de sospecha que nos debe llevar a descartar una patología neoplásica endometrial (39), en particular en pacientes postmenopáusicas, o con factores de riesgo asociados :

La pérdida de sangre o flujo rosado en la postmenopausia se asocia a cáncer de endometrio hasta en un 20% de casos (40).

Las pérdidas intermenstruales o menstruaciones anómalas y/o abundantes en la peri menopausia (45-55 años), son también un signo de alarma (41).

Además, debe realizarse una correcta evaluación ante pacientes con secreción purulenta por genitales en edad avanzada (Piometra).

Un ginecólogo especialista, debe ser capaz de completar una exhaustiva historia y examen físico, ordenando o realizando la ecografía transvaginal, y la toma de una muestra endometrial basada en los hallazgos ecográficos o la persistencia de los síntomas a pesar de la normalidad de los hallazgos en los estudios de imagen.

Si el médico no está capacitado para realizar el muestreo endometrial o no se siente cómodo de realizar el procedimiento, ante los hallazgos ecográficos anormales o la persistencia de síntomas, se debe remitir a la paciente a una valoración ginecológica especializada inmediatamente.

La evaluación diagnóstica estándar para el cáncer de endometrio incluye ultrasonografía pélvica y biopsia endometrial con o sin histeroscopia , dilatación y curetaje (1,46,47,48).

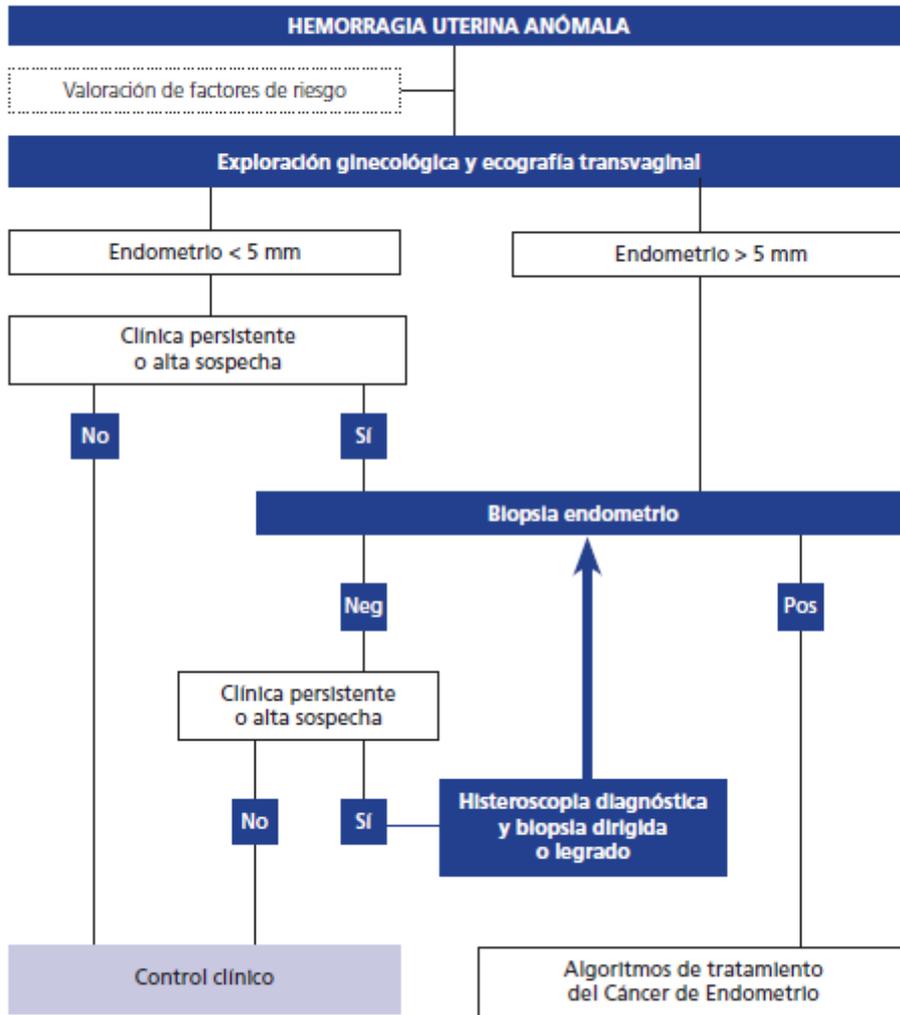


Figura 4 Algoritmo para la evaluación diagnóstica del cáncer de endometrio , SEGO Oncoguía 2010.

Una revisión de los datos de aproximadamente 2900 pacientes recogidos de 13 estudios publicados (42) demostraron que un grosor endometrial con punto de corte en 5 mm en la ecografía, resultó tener una sensibilidad de 90% y una especificidad del 54% en comparación con 98% y 35%, respectivamente, si el corte se reducía a 3 mm. además, este corte

podría reducir los falsos negativos de cáncer de endometrio del 10% al 0,7% .

Los revisores concluyeron que un espesor de 3 mm endometrial en el corte sagital de la ecografía transvaginal podría excluir de forma fiable el cáncer de endometrio en mujeres con sangrado posmenopáusico (42,43,44,45)

El dispositivo utilizado más comúnmente en el muestreo endometrial ambulatorio es la cánula de Pipelle por aspiración.

Un meta-análisis de estudios sobre la eficacia de varios dispositivos indica que Pipelle tiene el mejor rendimiento, con tasas de detección de 99,6% y 98% para el cáncer de endometrio y hiperplasia de endometrio, respectivamente (46).

Todos los dispositivos analizados tenían una alta especificidad con una tasa de 98%. La biopsia bajo guía histeroscópica sigue siendo el estándar de oro en la evaluación de diagnóstico para el cáncer de endometrio (47,48).

3.Evaluación Prequirúrgica

Una vez obtenido el diagnóstico de la enfermedad, las pruebas realizadas se orientarán a decidir si la paciente es tributaria de tratamiento quirúrgico y hacer una valoración preterapéutica de la extensión de la enfermedad para adecuar la radicalidad de la cirugía. La edad de las pacientes y su morbilidad asociada pueden contraindicar la intervención, de forma parcial o completa.

Pese a tratarse de una enfermedad que en base a los criterios de la FIGO exige una estadificación quirúrgica, la valoración preterapéutica de las pacientes permite limitar la extensión de la cirugía basándonos en factores de riesgo conocidos de afectación ganglionar y de recidiva.

3.1 Importancia de la estadificación prequirúrgica

La necesidad de realizar una linfadenectomía pélvica y aorto-cava en todos los casos está en discusión. La linfadenectomía carece de valor terapéutico en estadios iniciales.

La realización de una histerectomía radical a fin de evitar recidivas locales en cúpula vaginal en estadio I no está recomendada (Evidencia 1A. Consenso E) (1).

Se recomienda la realización de linfadenectomía pélvica y aorto-cava en estadios avanzados de forma sistemática, y en estadios iniciales en función de factores pronósticos y de riesgo descritos; valorando los riesgos clínicos de la intervención en función de la edad, comorbilidad asociada y dificultades técnicas. Según este criterio puede obviarse en estadio IA G1-

G2, en base al bajo riesgo de afectación ganglionar y alta supervivencia de este subgrupo de pacientes (1).

La decisión puede tomarse en base a los hallazgos preoperatorios de extensión o en el estudio intraoperatorio de la pieza de histerectomía, siempre evaluando el nivel de infiltración miometrial y el grado tumoral (49).

El hallazgo de afectación ovárica, levanta la duda de que se trate de un estadio IIIA o un cáncer de ovario sincrónico. Se recomienda continuar la cirugía con una estadificación completa como si se tratase de un cáncer de ovario.

El abordaje laparoscópico de la cirugía del cáncer de endometrio ofrece los mismos resultados que la cirugía abierta con las ventajas de la laparoscopia (Evidencia 1A. Consenso E), especialmente en el subgrupo de pacientes con comorbilidad asociada.

En pacientes inoperables por criterios médicos se ofertarán opciones de tratamiento radioterápico, si bien los resultados en cuanto a supervivencia no son equiparables a la cirugía, y seguirían los criterios establecido por la FIGO en 1971.

CÁNCER DE ENDOMETRIO. FIGO 1971	
Estadio I	Tumor confinado al cuerpo del útero
IA	Histerometría menor o igual a 8 cms
IB	Histerometría mayor a 8 cms
Estadio II	El carcinoma afecta a cuerpo y cuello del útero
Estadio III	Extensión fuera del útero pero no de la pelvis verdadera
Estadio IV	Extensión fuera de la pelvis verdadera y/o afectación de vejiga y/o recto

(1) Sólo serán de aplicación en pacientes inoperables por criterio médico

Figura 5 Estadiaje en pacientes no subsidiarias a cirugía. FIGO 1971. Oncoguía SEGO: Cáncer de endometrio 2010(1).

En casos en que éste sea desestimado, puede ofertarse tratamiento hormonal paliativo (Evidencia 1C. Consenso E) .

El tratamiento adyuvante se basará en radioterapia (externa y/o braquiterapia) y quimioterapia según estadios (1).

3.2 Papel de la ecografía transvaginal

Mientras que el tipo y grado del tumor se pueden obtener preoperatoriamente a través de la histopatología después de la biopsia de endometrio, la determinación de la presencia de invasión miometrial profunda y la invasión del estroma cervical requiere de imágenes (50,51).

La identificación de cáncer endometrial de alto riesgo se mejora cuando las biopsias se combinan con la ecografía transvaginal (TVS) o la resonancia magnética (RM), esta combinación puede identificar hasta el 80% de las mujeres con cáncer de endometrio de alto riesgo antes de la cirugía (52,53).

La TVS y la RM se han demostrado que sirven igual de bien, cuando se lleva a cabo por profesionales expertos, en la estadificación preoperatoria de cáncer de endometrio (50).

En el uso de TVS, la evaluación subjetiva de la invasión del estroma del miometrio y del estroma cervical es mejor que, o tan bueno como, las técnicas de medición objetiva (54,55) .

La TVS tiene la ventaja sobre la RM de ser de fácil acceso y no confiere ningún costo adicional, ya que se realiza en el trabajo diario de los ginecólogos.

Aún no ha sido estudiado de manera concluyente, si los ginecólogos pueden realizar la estadificación preoperatoria , de la misma manera que los radiólogos con la RM ,como expertos acreditados en ultrasonido.

Si se llegase a la conclusión de que se puede, esto podría resultar útil en el triaje de mujeres con cáncer endometrial para los centros sanitarios terciarios de cara a la orientación de la paciente para una correcta cirugía y tratamiento.

3.3 Criterios ecográficos

No hay consenso sobre si la mejor manera de evaluar la invasión del miometrio es mediante la evaluación subjetiva o por mediciones objetivas (51).

Varios estudios publicados han tratado sobre la precisión de la evaluación subjetiva en la predicción de la invasión miometrial profunda, con una sensibilidad de 68-93% y especificidades de 82-88% (55,56,57,58).

Hay menos publicaciones sobre técnicas de medición objetiva para evaluar la invasión del miometrio. En su estudio sobre 30 mujeres con cáncer de endometrio, Karlsson y colaboradores (52) sugirieron el uso de la determinación de la relación de la medida antero posterior del tumor y la medición antero posterior uterina , resultando que, en los casos en la que ésta era mayor de 0,5 indicaría un alto riesgo de invasión miometrial profunda, con una sensibilidad del 79% y una especificidad del 100%.

Alcázar y colaboradores (53) sugirieron medir el margen libre de tumor utilizando tres dimensiones (3D) de navegación virtual, llegando a un valor

de menos de 9 mm que indicaría un alto riesgo de invasión miometrial profunda; este corte, se utilizaría para detectar todas las mujeres con invasión miometrial profunda, con una sensibilidad del 100%, y una especificidad del 61%.

Hay muy pocas publicaciones sobre el uso de la ecografía para evaluar la invasión cervical, pero los resultados son en general muy buenos para la evaluación subjetiva, con sensibilidades que van desde 77 hasta 93% y especificidades que oscilan entre 85 a 99% (55,57,58).

A pesar de los avances en el conocimiento técnico adquiridos hasta el momento, no se ha sugerido ninguna técnica de medición objetiva para predecir la presencia de invasión cervical.

Si centramos la búsqueda bibliográfica reducida sólo a los últimos años, tal y como la revista *Ultrasound* realizó en su editorial de Mayo del 2014 (54), nos encontramos que, desde 2008, varios estudios que se han publicado describen la capacidad de la ecografía transvaginal para identificar correctamente el alcance del miometrio y la invasión del estroma cervical uterino por el cáncer endometrial (55,56,57,58).

En cuatro estudios, se utilizaban mediciones objetivas para evaluar el grado de infiltración miometrial del cáncer (53,55,56,57), pero sólo en uno de ellos dejaba claro cómo eran utilizadas dichas mediciones (53). En tres, se usaba la evaluación subjetiva (53,56,57), en dos, la evaluación subjetiva se comparó con medidas objetivas (53,58) y en un estudio, no está claro cómo se determinaba la invasión cancerígena del miometrio por el cáncer (55).

En todos los estudios, la invasión del estroma cervical se evaluó solamente subjetivamente. Los resultados con respecto a la invasión miometrial de

más del 50% por el cáncer son altamente variables, con una sensibilidad que oscila entre 50% y 100% y una especificidad entre 61% y 88% (53,58).

La sensibilidad más alta (100%) pero también la especificidad más baja con respecto a la invasión del miometrio en profundidad, se informó en un estudio utilizando el margen más pequeño libre de tumor del miometrio a la serosa uterina, medido por ecografía, para identificar la invasión profunda del miometrio.

Los resultados con respecto a la invasión del estroma cervical también son muy variables, con una sensibilidad que oscila entre 29% a 93% y una especificidad del 63% al 99%.

En un estudio, Jantarsaengaram (56) reporta su experiencia en el uso de ultrasonido en 3D para detectar la infiltración del estroma cervical y estimar el grado de infiltración del miometrio en el cáncer endometrial. La novedad de su estudio es que se utilizaron imágenes de contraste de volumen. Sus resultados son sorprendentemente buenos, la sensibilidad con respecto a la infiltración fue del 100% (11/11) y la especificidad del 90% (26/29), y con respecto a la infiltración cervical 100% (11/11) y 86% (25/29), respectivamente. El estudio, sin embargo, era pequeño, y por lo tanto el intervalo de confianza del 95% alrededor del punto estimaciones de la sensibilidad y especificidad demasiado amplio.

No obstante, las estimaciones puntuales para la sensibilidad y especificidad con respecto a la infiltración profunda del miometrio eran superiores a los de cualquier estudio previamente publicado sobre ecografía. Los autores concluyen que se debe de tratar de reproducir sus resultados en estudios más amplios.

Valentín asevera que un problema con el uso de la evaluación subjetiva de en la estimación del grado de invasión del miometrio y la invasión del estroma cervical, es la dificultad, si no imposibilidad, para transmitir a otras personas exactamente qué es lo que se hace, y ese es principal hándicap que encuentran muchas revisiones (54).

Es difícil determinar las características ecográficas sospechosas y qué parámetros se utilizan para estimar la extensión de la invasión.

En el estudio de Fischerova y colaboradores (57) , presentan los resultados de su trabajo para estimar cuáles son los diferentes factores que afectan la capacidad de un examinador de ultrasonido con experiencia, para identificar correctamente la infiltración de más del 50% del miometrio y la infiltración en el estroma cervical, cuando se utiliza la evaluación subjetiva de los hallazgos ecográficos para la puesta en escena del diagnóstico de invasión del cáncer de endometrio.

Los autores tratan de describir los criterios ecográficos que utilizan para identificar miometrio y la invasión del estroma cervical, pero su descripción no es lo suficientemente detallada como para que sea posible a los lectores tratar de reproducir sus resultados utilizando los mismos criterios.

Los examinadores estaban al tanto de la histología de la muestra endometrial previa a la histerectomía (endometrioides u otro tipo de cáncer y el grado de cáncer endometrioides) cuando realizaron la exploración. Sorprendentemente, la calidad de imagen, la posición del útero y el índice de masa corporal del paciente no afectaron la capacidad del examinador de ultrasonido para identificar correctamente la infiltración miometrial o del estroma cervical. En su lugar, se trataba sobre todo las características ecográficas de los tumores lo que explicaba sus diagnósticos erróneos.

Los tumores pequeños, hiperecogénicos, mal vascularizados se asociaron con la subestimación de la invasión del miometrio y cérvix, mientras que los grandes tumores, ricamente vascularizados que fueron hipoeocicos o tenían ecogenicidad mixta se asociaron con la sobrestimación.

Como los propios autores señalan, es probable que esto se explique por los conocimientos de los ecografistas en cuanto a las características típicas de escala de grises y Doppler color del cáncer endometrial de alto riesgo y bajo riesgo.

Debido a que su grado de estimación de tumor en el estudio se basó exclusivamente en la evaluación subjetiva, así como la del diagnóstico histológico prequirúrgico, los autores de la revisión (66) estiman que es probable que este conocimiento pueda haber sesgado sus evaluaciones. Los resultados de su estudio indican que, al estimar el grado de infiltración de miometrio y del cérvix por el cáncer de endometrio, el examinador de ultrasonido debe tratar de evitar verse influido por la ecogenicidad, vascularización y el tamaño del tumor y deben desconocer el grado histológico del tumor.

Sin embargo, los revisores concluyen que los efectos sobre la precisión diagnóstica de este enfoque tendrían que ser estimados en un estudio prospectivo, ya que también existe la posibilidad de que no tener en cuenta toda la información disponible pueda menoscabar la capacidad del examinador de ultrasonido para estadiar el cáncer endometrial correctamente.

Los autores finalizan sugiriendo que los métodos de ultrasonido objetivos para evaluar la invasión del miometrio y de cuello de útero deben desarrollarse. Estos estudios ya han sido publicados y mostraron que ninguna de las mediciones objetivas probadas fue superior a la medición

subjetiva (51). Esto no es raro, puesto que a la hora de tomar las mediciones se utiliza la evaluación subjetiva para definir lo que es el tumor y lo que es el tejido normal y sano.

También, Van Holsbeke (58) presenta dos modelos de regresión logística para predecir "alto riesgo" de cáncer de endometrio, definido como más del 50% de invasión del miometrio, o la invasión del estroma cervical, o propagación tumoral extrauterina incluyendo metástasis en los ganglios, en mujeres con grado 1 o 2 de cáncer de endometrio o carcinosarcoma. La norma de referencia en su estudio fue la histología de la pieza quirúrgica después de la histerectomía con o sin linfadenectomía pélvica y / o para-aórtica. Ellos validaron prospectivamente el desempeño de cada uno de sus modelos y se comparó con la de la evaluación subjetiva de un conjunto de pruebas de 211 pacientes examinadas por otros examinadores de ultrasonido en otro centro.

Van Holsbeke incluyó solamente cánceres endometrioides, grados 1 y 2 y carcinosarcomas cuando construyeron sus modelos, ya que otros tipos de cáncer de endometrio se tratan siempre como el cáncer endometrial de alto riesgo. Su primer modelo incluyó las variables grado histológico (es decir, grado 1 ó 2) y el espesor mínimo del miometrio libre de tumor medido con ultrasonido. Su segundo modelo incluyó las variables grado histológico y la evaluación subjetivo por el examinador de ultrasonido de la profundidad de la infiltración miometrial del tumor.

El rendimiento de los dos modelos en el conjunto de la prueba no fue superior a la de la evaluación subjetiva de los hallazgos ecográficos solos. Esto no es sorprendente. El cerebro humano es capaz de manejar e integrar una gran cantidad de características ecográficas y otro tipo de información de forma simultánea. Parte de esta información de ultrasonido pueden estar

relacionados con sutilezas que dificulte su transformación en forma de una variable objetiva para su inclusión en un modelo matemático.

Por otra parte, el primer modelo incluyó la impresión subjetiva de la infiltración miometrio, por lo que el rendimiento de este modelo era muy dependiente de la evaluación subjetiva. El segundo modelo incluyó otra variable ultrasonido que también depende de la evaluación subjetiva por el examinador ecografía: el espesor mínimo de miometrio libre de tumor.

Los autores no describieron qué características ecográficas hicieron al ecografista, determinar la sospecha de invasión del miometrio o la infiltración por parte del tumor del estroma cervical, cuando se utilizaba la evaluación subjetiva. Sin esta información, parece difícil que otros examinadores ecográficos no pueden reproducir sus resultados.

Por desgracia, los dos modelos desarrollados por Van Holsbeke (58) tenía una capacidad limitada para discriminar correctamente entre bajo riesgo y el cáncer endometrial de alto riesgo. Los valores predictivos positivos y negativos de las tres pruebas muestran que las probabilidades de cáncer de endometrio de alto riesgo cambiaron al menos tres veces dependiendo de los resultados de los hallazgos subjetivos.

Sin embargo, en algunas situaciones clínicas, incluso una prueba con más bajo rendimiento puede ser útil. Es imprescindible en la clínica tratar de discriminar entre bajo riesgo y el cáncer endometrial de alto riesgo.

Van Holsbeke concluye su artículo afirmando que se necesita más investigación para evaluar si, el tratamiento apoyado en el uso de sus modelos predictivos basados en la evaluación subjetiva en todas las pacientes con cáncer endometrial grado 1 ó 2 en el estudio de extensión, mejorará los resultados.

A pesar de que la estadificación del cáncer de endometrio es quirúrgica e histopatológica, la imagen juega un papel importante para la planificación de un tratamiento óptimo.

El TC se utiliza a menudo para evaluar la extensión del tumor en el abdomen y el tórax. Para evaluar la diseminación local en la pelvis, se pueden utilizar la ecografía transvaginal, RM y PET-TAC (50).

Varios estudios han demostrado que el ultrasonido transvaginal en manos de los examinadores de ultrasonido con experiencia puede ser tan bueno como es la resonancia magnética para identificar correctamente la infiltración del miometrio y del estroma cervical , los cuales permiten clasificar el cáncer como de alto riesgo (49,50) .

En pacientes con cáncer endometrial de alto riesgo las guías clínicas se dirigen hacia la cirugía extensa donde se recomienda la linfadenectomía pélvica y para-aórtica, además de histerectomía y salpingooforectomía bilateral. Las pacientes con infiltración del estroma cervical podrían beneficiarse de la histerectomía radical.

Las pacientes con cáncer endometrial de bajo riesgo sólo necesitan someterse a una histerectomía y salpingooforectomía bilateral, lo que tiene una morbilidad mucho menor.

Sin embargo, existe controversia sobre el mejor tratamiento para los pacientes con cáncer de endometrio.

La ventaja del ultrasonido sobre RM, CT y PET-CT es que es más barato, más accesible y más rápido. En las manos de un ginecólogo experto en ecografía y con un profundo conocimiento del cáncer endometrial, puede ser una excelente herramienta para el diagnóstico y la evaluación de la

extensión del cáncer de endometrio. Los ginecólogos y oncólogos ginecológicos deben ser plenamente conscientes del potencial de los ultrasonidos en oncología ginecológica.

Nos propusimos el presente estudio prospectivo para investigar el valor de la ecografía transvaginal en dos dimensiones, la más simple herramienta diagnóstica al alcance de cualquier hospital, para la determinación y evaluación de la invasión del miometrio y la estadificación preoperatoria de los carcinomas de endometrio, así como evaluar y comparar su potencia como herramienta diagnóstica frente a la herramienta gold estándar, la RM.

Hipótesis

Hipótesis

El estudio de las pacientes mediante la utilización de ultrasonidos en dos dimensiones (Ecografía 2D) complementados con la herramienta angiodoppler, es una prueba necesaria y suficiente por si misma para el estadiaje prequirúrgico de las pacientes diagnosticadas de carcinoma de endometrio mediante pruebas histológicas, siendo además comparable al uso del estudio de las pacientes mediante resonancia magnética abdomino-pélvica en cuanto a la planificación del tratamiento y la previsión de la evolución de la enfermedad. Podría obviarse la realización de resonancia en casos en los que la enfermedad se sospecha precoz y en medios sanitarios que carezcan de esta técnica de imagen por costo o infraestructura.

Objetivos

Objetivos

1.- Comprobar mediante una serie de parámetros tanto objetivos como subjetivos, obtenidos del estudio ultrasonográfico vaginal bidimensional y de la herramienta angiodoppler, que efectivamente la ecografía transvaginal es un método útil para la predicción del estadiaje prequirúrgico del cáncer de endometrio.

2.- Comprobar mediante el análisis estadístico de los datos que los resultados diagnósticos de la resonancia magnética y los de la ecografía son similares.

Material y Métodos

MATERIAL Y MÉTODOS

1.-Población del Estudio

Se realizó un estudio prospectivo observacional descriptivo en el que se incluyeron todas las pacientes diagnosticadas histológicamente de cáncer de endometrio. Se incluyeron pacientes con diagnóstico anatómico patológico probado y obtenido por cánula de Pipelle, dilatación y legrado o histeroscopia..

Las pacientes fueron derivadas desde distintas áreas del Servicio de Ginecología y obstetricia del área IV del servicio asturiano de salud. Así se remitieron pacientes desde urgencias de ginecología, consultas de ginecología general, unidad de histeroscopia y consulta de ginecología oncológica de este servicio.

El periodo comprendido para la inclusión de pacientes en el estudio fue desde Mayo de 2013 a Diciembre de 2015.

Se recogieron todos los casos diagnosticados de cáncer de endometrio en ese periodo, sin embargo no todas las pacientes pudieron ser incluidas dentro del estudio, ya que para comprobar exactamente el estadiaje del tumor se precisa el análisis macro y microscópico uterino, y esto sólo es posible en el caso de pacientes que se someten al tratamiento quirúrgico.

Debido a que la prevalencia de la enfermedad es mayor en edades avanzadas, no todas las pacientes diagnosticadas fueron candidatas a cirugía, por lo que dichas pacientes no pudieron ser incluidas en el estudio a pesar de ser sometidas a todas las pruebas pertinentes para el estudio de extensión incluido el estudio ecográfico.

Estas pacientes inoperables son estadiadas para el tratamiento según los criterios de estadiaje clínico de la FIGO de 1971 (Figura 5).

Cardiopatía severa
Obesidad mórbida (IMC>40 o > de 35 coexistente con enfermedad grave)
Enfermedad sistémica grave
ASA> de 3

Tabla 1 Criterios de exclusión absoluta para la cirugía programada (1)



Figura 6 Organigrama de inclusión de pacientes en el estudio

2.- Aspectos éticos

Las pacientes fueron informadas del procesamiento de sus datos para el estudio y de que no se le realizaría ninguna prueba fuera de las habituales para su enfermedad, según el protocolo del servicio y de la S.E.G.O y F.I.G.O (Oncoguía SEGO: Cáncer de Endometrio 2010. Guías de práctica clínica en cáncer ginecológico y mamario. Publicaciones SEGO, Octubre2010. http://www.sego.es/Content/pdf/Endometrio_alta.pdf).

Asimismo, se les informo de la posibilidad de revocación para usar sus datos y del tratamiento anónimo de los mismos según la ley de protección de datos.

Del mismo modo, se pidió autorización y asesoramiento al Comité de Ética de la Investigación del Principado de Asturias el cual, emitió el informe pertinente dando el visto bueno a dicho estudio.

3.-Especificaciones técnicas

Todas las pacientes se sometieron a un examen de ultrasonido estandarizado por un experimentado examinador de ultrasonido siguiendo un protocolo estricto.

Los criterios para el estudio bidimensional (2D) y de escala de grises y patrones vasculares se definieron en una sesión de lectura de consenso incluyendo a todos los examinadores y utilizando el Internacional Endometrial Tumor Analysis (I.E.T.A.).

Todos los estudios fueron realizados con el ecógrafo Toshiba , modelo Applio Mx , utilizando la sonda endovaginal Toshiba PVF-621VT con las siguientes características técnicas:

- Frecuencia múltiple (5.0/6.0/7.0)
- FOV (campo de vista): 120 grados

Precisión de cada parámetro de medición clínica

Parámetro	Escalas	Precisión
- Escala de profundidad de imagen	Hasta 280 mm	< ±5% o < 1 mm, si por debajo de 20 mm
- Escalas Physio/imagen	Hasta 10 seg.	< ±3%
- Distancia/profundidad	Hasta 280 mm	< ±5% o < 1 mm, si por debajo de 20 mm
- Área	Hasta 999 cm ²	< ±10% or < 0,041 cm ² , si por debajo de 4 cm ²
- Circunferencia	Hasta 1800 mm	< ±5% o < 1 mm, si por debajo de 20 mm
- Ángulo	0 a 180°	< ±1°
- Volumen	Hasta 4200 cm ³	< ±16% or < 1,3 cm ³ , si por debajo de 8 cm ³
- Velocidad	Hasta 2000 cm/s	< ±5% de toda la escala
- Hora	Hasta 10 seg.	< ±3% de toda la escala
- Medida del ritmo cardíaco	20 a 600 bpm	< ±3%
- Acel	Hasta 20000 cm/s ²	< ±8%
- Distancia M	Hasta 280 mm	< ±5% o < 1 mm, si por debajo de 20 mm
- Pendiente	Hasta 1000 mm/s	< ±8%

3.1 Fundamentos de la herramienta Doppler

El efecto Doppler describe el cambio de frecuencia que se produce en cualquier onda cuando existe movimiento relativo entre la fuente emisora y el receptor (60). Esta diferencia de frecuencia se denomina cambio de frecuencia Doppler o, simplemente frecuencia Doppler.

En la práctica clínica empleamos el efecto Doppler para valorar el movimiento de la sangre. El transductor actúa en principio como fuente estática emitiendo una onda de ultrasonidos sobre el vaso. Si hay movimiento, esta onda es reflejada por los hematíes, que constituyen el mayor componente de la sangre, actuando el transductor también como receptor.

Entre las múltiples aplicaciones clínicas de la ecografía Doppler podemos destacar las siguientes:

- Permite caracterizar el vaso. Distingue una arteria de una vena por el tipo de flujo característico; así como el tipo de flujo arterial: de alta resistencia (propio de las arterias musculares) y flujo de baja resistencia (propio de las arterias que irrigan parénquimas).
- Detectar flujo en un vaso o en un órgano o lesión: diagnóstico de oclusiones en arterias y en venas (en éste caso como complemento a la compresión con eco bidimensional). Estudio de alteraciones del flujo en órganos, como en la isquemia por torsión de un órgano.
- Valora el sentido del flujo: estudio de la insuficiencia venosa (detecta el reflujo patológico) .
- Permite cuantificar velocidades, y así detectar y medir el grado de estenosis en un vaso. Las estenosis causan un aumento en la velocidad sistólica proporcional a la reducción de la luz.
- Existen varios índices para medir los efectos de los cambios en las resistencias vasculares periféricas (I. de resistencia, de pulsatilidad y ratio sístole/diástole). Suelen emplearse para el estudio de cambios en la vascularización de órganos secundarios a patología parenquimatosa (redistribución por isquemia etc.,...).

Doppler energía o Power Doppler

El Doppler energía o “Power Doppler”, constituye una técnica Doppler adicional, que presenta unas particularidades propias, ya que analiza el cambio en la amplitud de los ecos, en lugar del cambio de frecuencia. Se relaciona por ello con la densidad de los hematíes en la muestra, no con su velocidad. Suele ser más sensible para detectar flujos lentos y débiles. Valora mejor los contornos de la luz del vaso y la vascularización tisular (59).

4.- Metodología

Todas las pacientes fueron estudiadas por resonancia magnética en la fase de valoración prequirúrgica tal y como sugieren los protocolos de las sociedades científicas nacional e internacional de ginecología y obstetricia S.E.G.O. Y F.I.G.O.

Todas las pacientes incluidas fueron sometidas a intervención quirúrgica y el diagnóstico definitivo se estableció mediante el estudio anatomopatológico del material enviado.



Algoritmo 2. Tratamiento quirúrgico del Cáncer de Endometrio tipo 1

(Evidencia 1C. Consenso E)

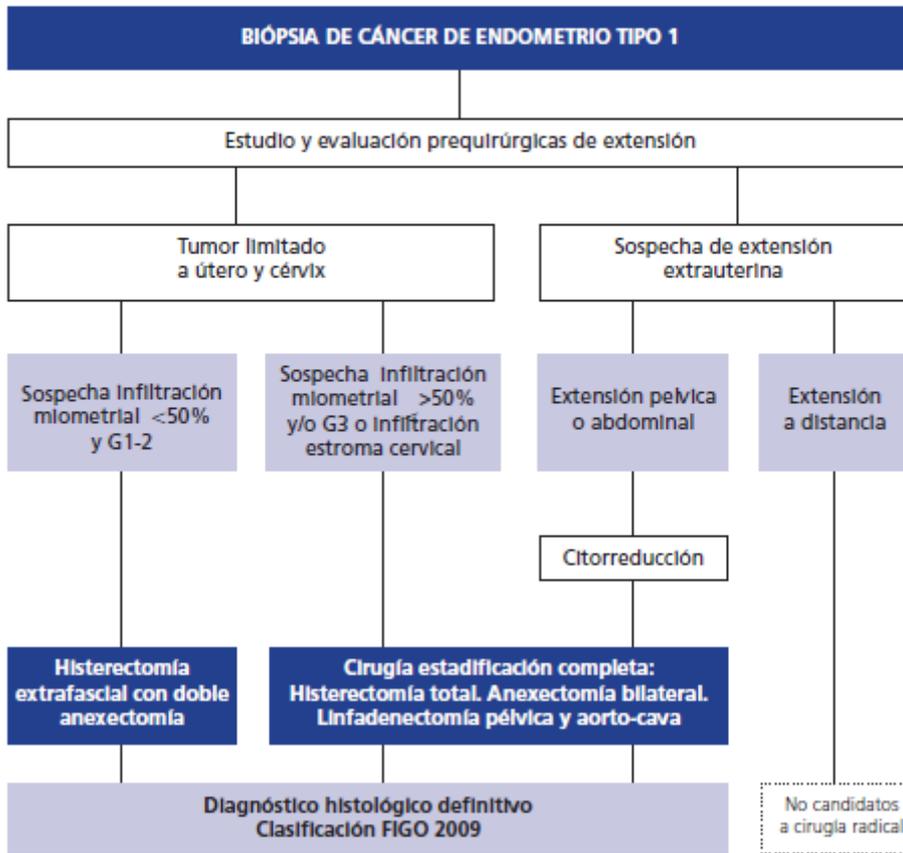


Figura 7 organigrama del tratamiento quirúrgico del cáncer de endometrio. Oncoguía SEGO 2010.

5.-Variables analizadas

5.1 Datos no ecográficos

Tras una fase de búsqueda documental y actualización bibliográfica en el tema, se elaboró una plantilla de recogida de datos entre los que se incluyeron: datos demográficos, datos somato métricos, antecedentes médicos de interés y fecha de realización de los distintos estudios establecidos según protocolos anteriormente expuestos, así como los resultados de los mismos. Los datos recogidos se reflejan en la siguiente tabla.

Peso.
Talla.
Paridad.
Menarquia.
Menopausia.
Fecha biopsia.
Informe biopsia.
Resultado histológico final
Informe de la Resonancia Magnética.

Tabla 2 Datos clínicos no ecográficos recogidos en el estudio.

5.2 Datos ecográficos

Las variables de ultrasonido que se evaluaron en tiempo real durante el examen 2D incluidos se muestran en la siguiente tabla.

Datos Objetivos	Datos Subjetivos
Dimensiones Uterinas : Anteroposterior Transversal Distancia fondo-cérvix	Ecogenicidad del tumor
Diámetro tumoral o grosor endometrial	Presencia de interfase conservada
Margen de miometrio libre de tumor	Presencia de patología benigna uterina
Relación diámetro tumoral/diámetro AP uterinos	Patrón vascular tumoral
Distancia del tumor a cérvix	Cantidad de vascularización tumoral
Índice de Resistencia vascular	
Velocidad Máxima de flujo en sístole del vaso tumoral	

Tabla 3 Datos ecográficos recogidos para el estudio

- El tamaño del útero en tres diámetros perpendiculares.: longitud de cérvix a fondo uterino, distancia antero-posterior uterina, y diámetro transverso del cuerpo uterino en mm .

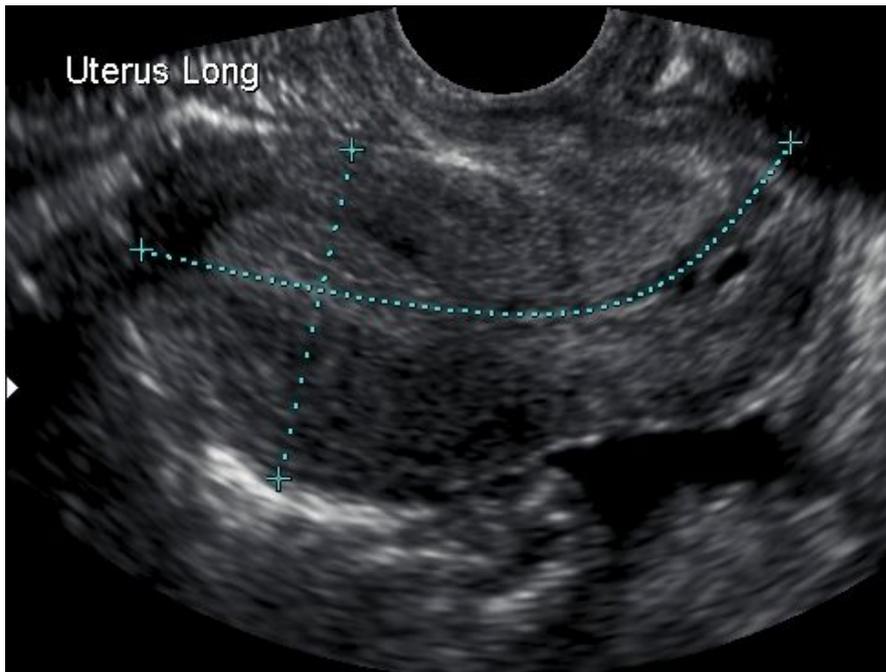


Figura 8. Imagen uterina para su medida de fondo a cérvix y antero posterior. Obtenida de Fischerova D. (57).

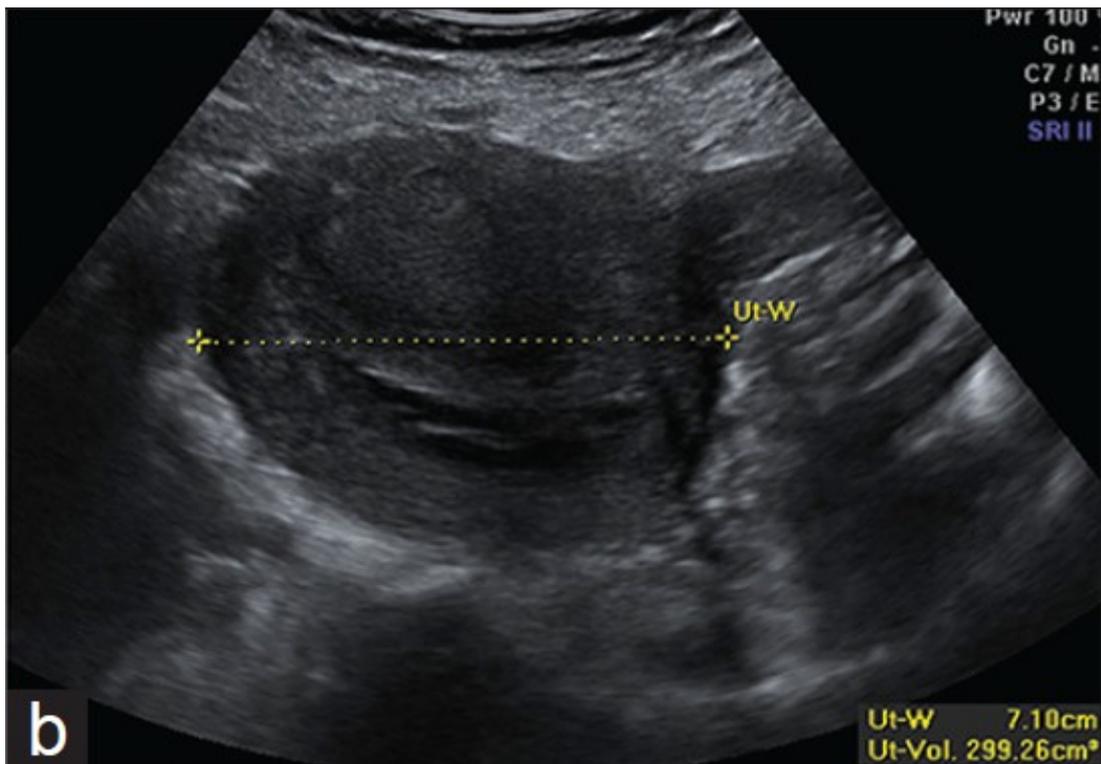


Figura 9. Imagen uterina para su medida transversa. Obtenida de Fischerova D. (57)

- Diámetro tumoral en su diámetro antero posterior en mm.

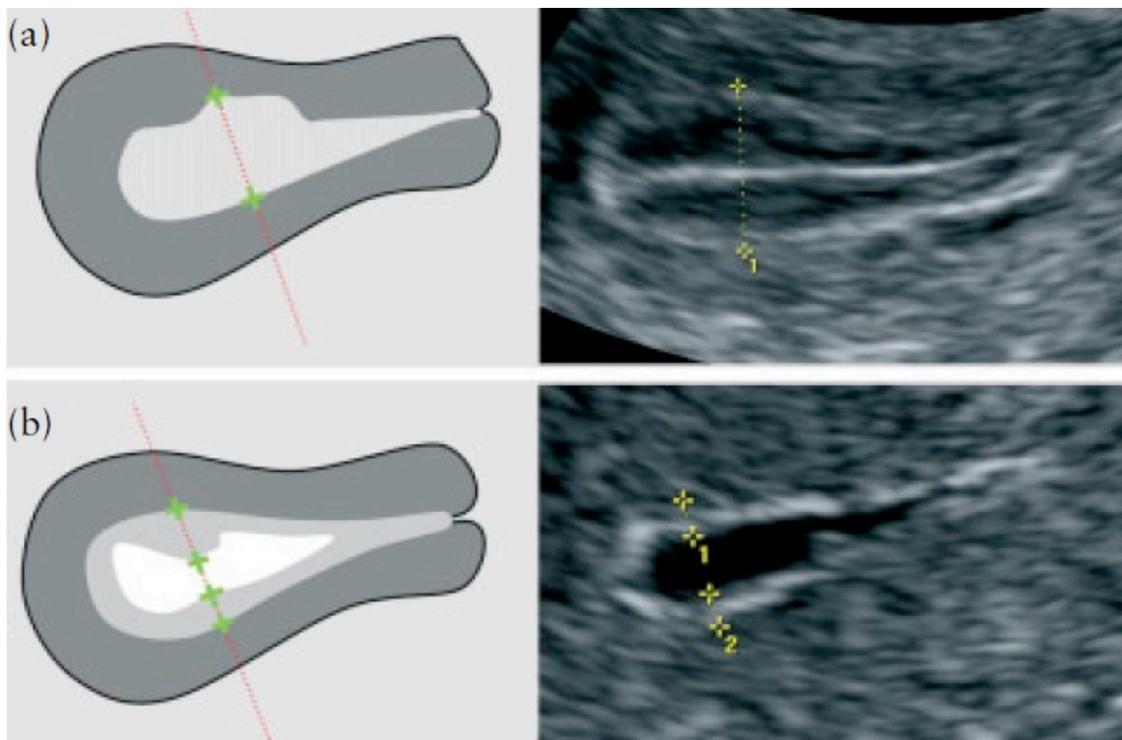


Figura 10. Imagen representando medidas tumorales/endometriales. Tomado de IETA. (102)

- Margen de miometrio libre de tumor, (el mínimo espesor del miometrio libre de tumor, es decir, la zona en la cual el tumor invade el espesor, medida perpendicularmente hasta la serosa) en mm.

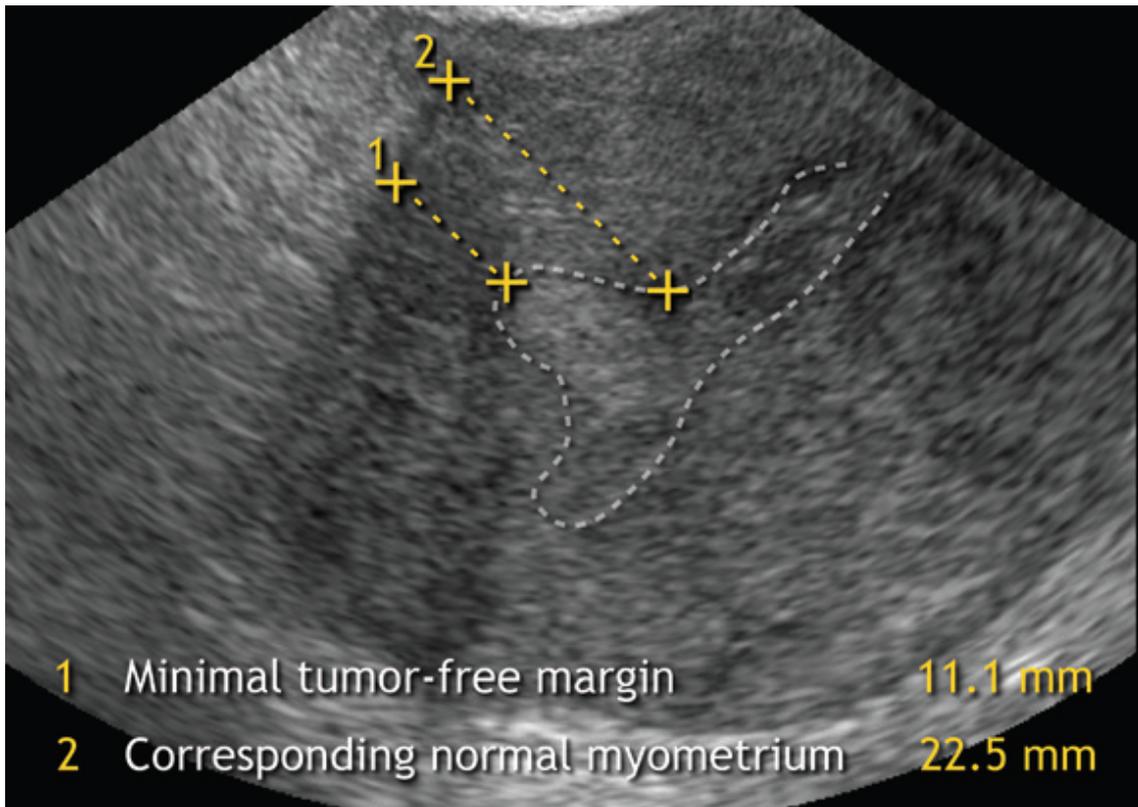


Figura 11. Imagen que representa la medida del miometrio libre de tumor. Obtenido de Fischerova D. (57)

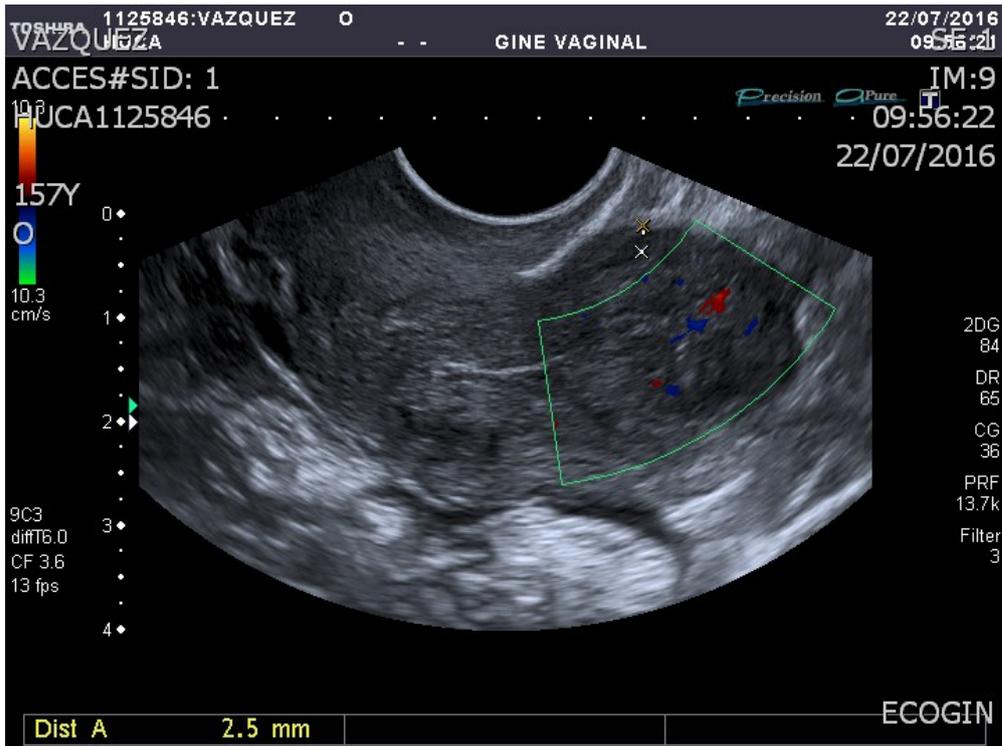


Figura 12. Imagen Margen de miometrio libre de tumor

- Relación de diámetro tumoral / diámetro antero-posterior uterino (AP).

- Ecogenicidad del tumor, definida por dos parámetros, hiperecogénico o hipocogénico.

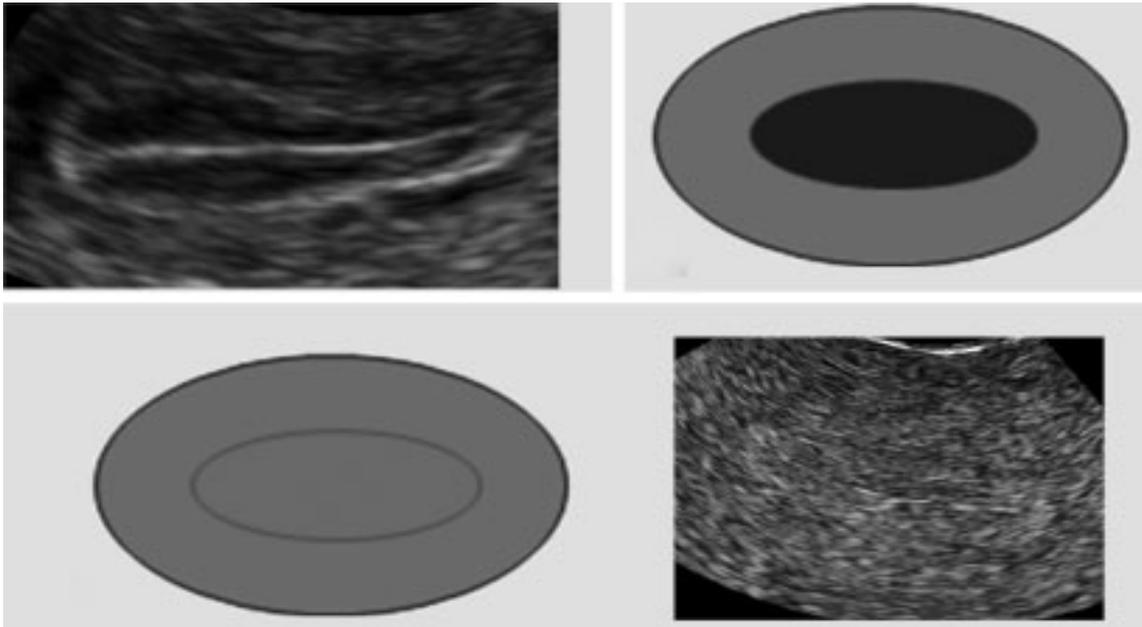


Figura 13. Imagen de la ecogenicidad endometrial: arriba hipococico, abajo hiperecicoico. Tomado de IETA (102)

- Interfase endometrio/miometrio (regular/irregular), definida como la existencia de una línea de ecogenicidad definida entre la región de enfermedad y la percepción sonográfica del miometrio.

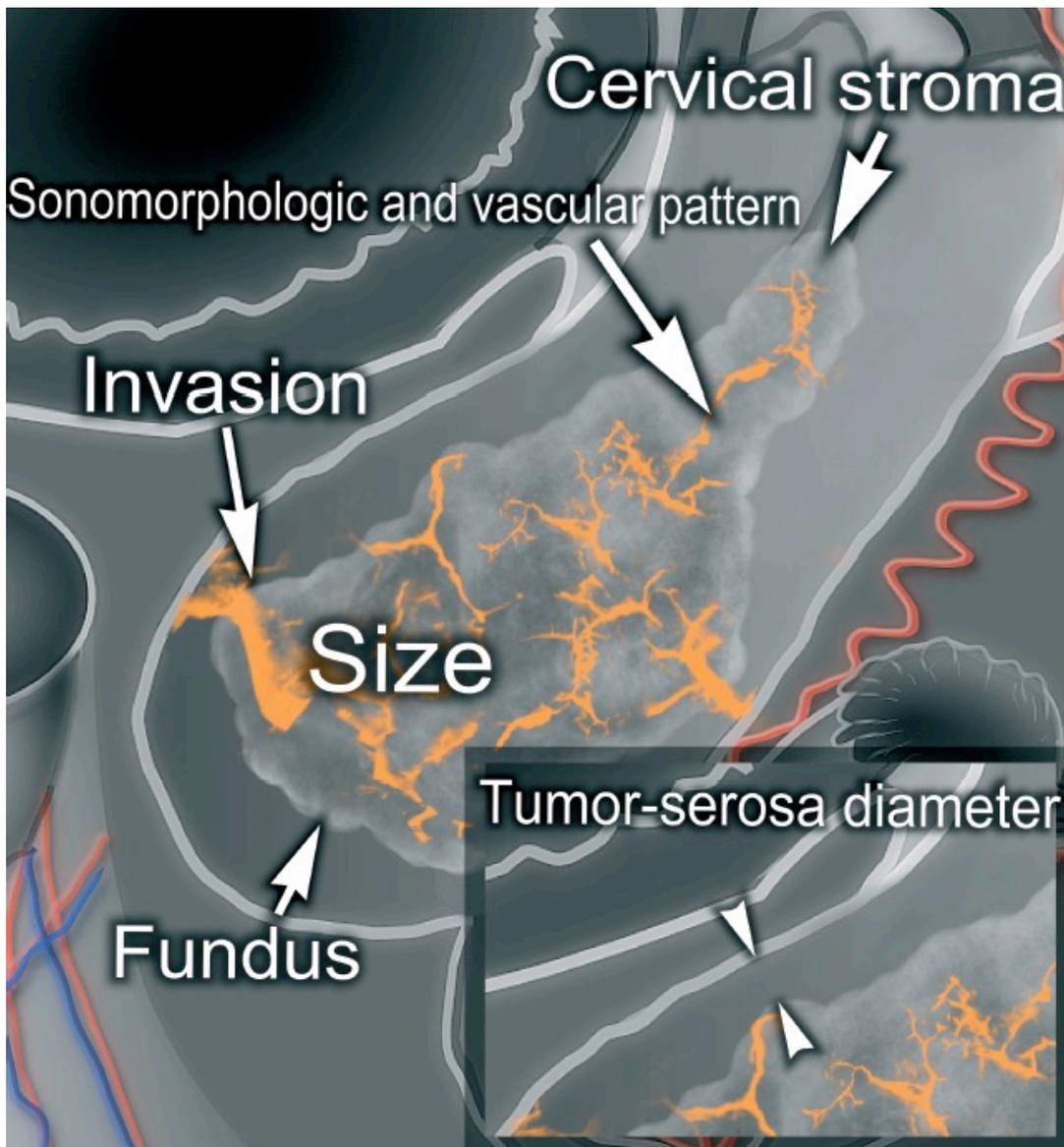


Figura 14. Imagen mostrando interfase endometrio miometrio. Tomado de Van Holsbeke (58)

- La presencia de patología benigna uterina asociada (fibromas, adenomiosis, dilataciones glandulares, etc.....). Que se definieron como presentes o ausentes, reseñando en este apartado el tipo de patología, número de lesiones y medidas de dichas lesiones en su diámetro máximo.

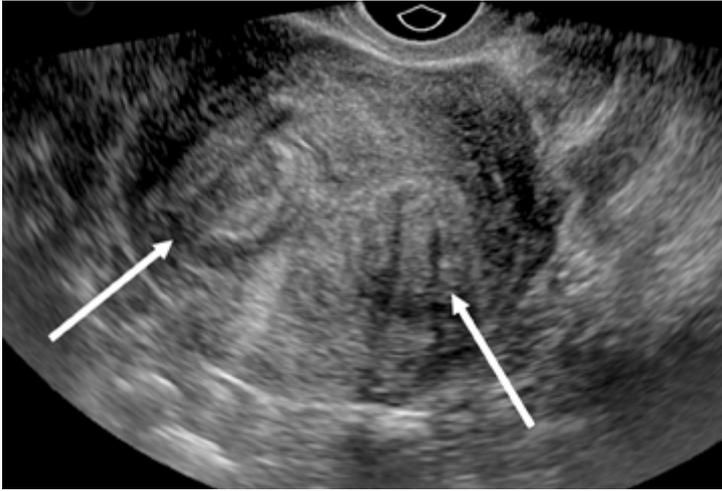


Figura 15. Imagen Patología benigna, dos miomas uterinos.

- Distancia del borde caudal de la lesión en relación al cérvix uterino en mm.

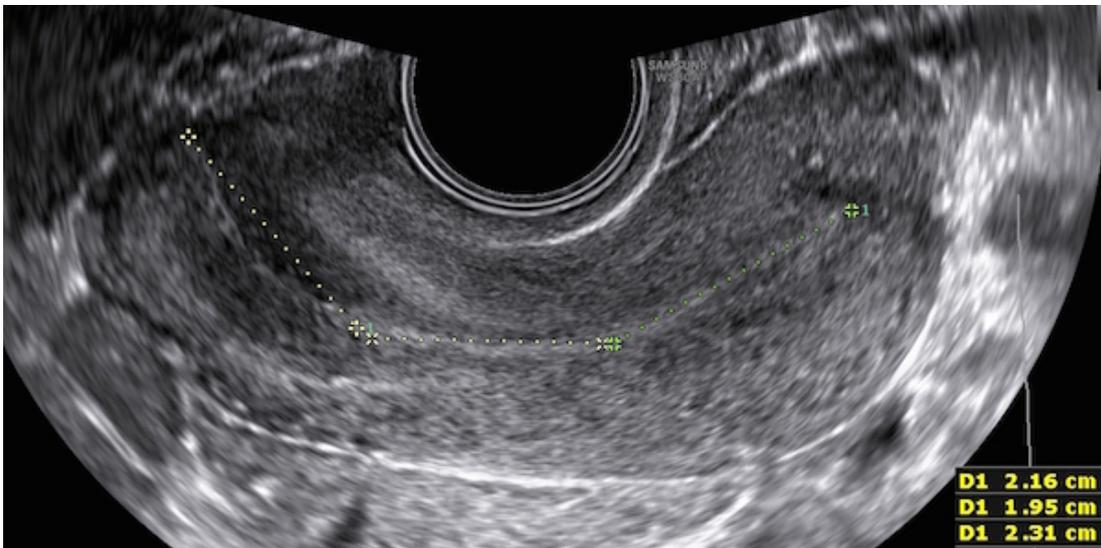


Figura 16. Medidas que incluyen distancia al cérvix uterino desde el endometrio (distancia en el medio).

- Patrón de la vascularización:

Con la herramienta Doppler Color la neo vascularización tumoral, clasificándolo en :con ausencia (= 1), focal (= 2), multifocal (= 3) o diseminada por todo el útero (= 4).

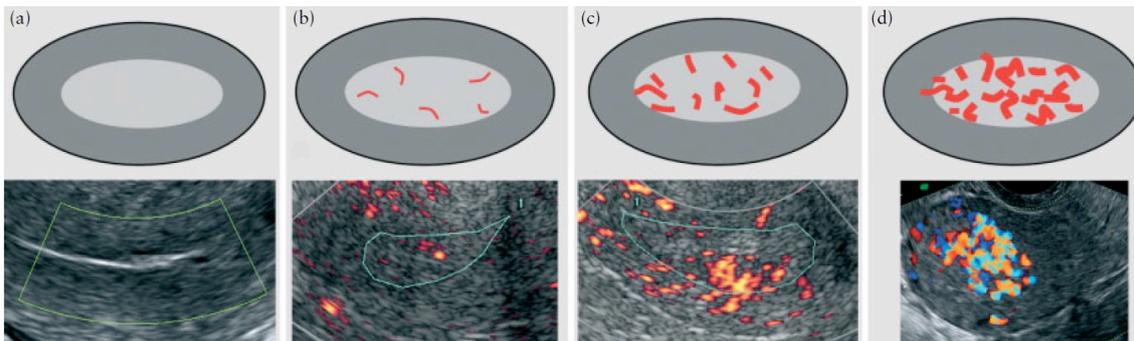


Figura 17. Imagen representando vascularización tumoral. Tomado de IETA (102).

- Cantidad de vascularización del tumor, mediante la herramienta Power Doppler, clasificado subjetivamente usando un 'score de color' (en ausencia (= 1), mínimo (= 2), moderada (= 3) o alta (= 4)), como se introdujo para el análisis del tumor de ovario por el grupo Internacional (I.O.T.A.).

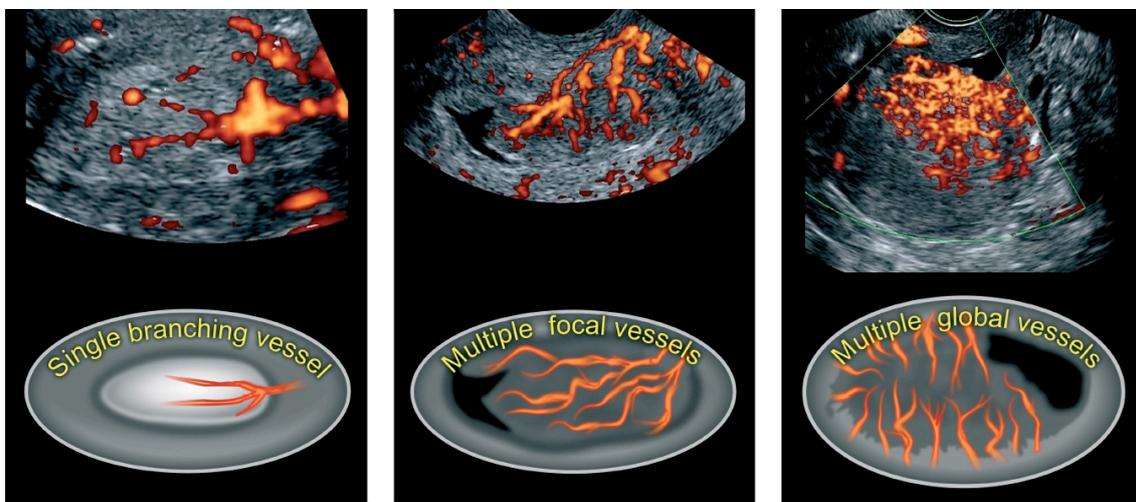


Figura 18 . Clasificación teniendo en cuenta la vascularización tumoral en Power Doppler ,teniendo: único vaso, múltiples vasos en un área y vasos diseminados. Tomado de Fischerova D. (107)

- El índice de resistencia de los vasos que componían dicha vascularización.
- La velocidad sistólica máxima de dicho flujo en cm/seg.

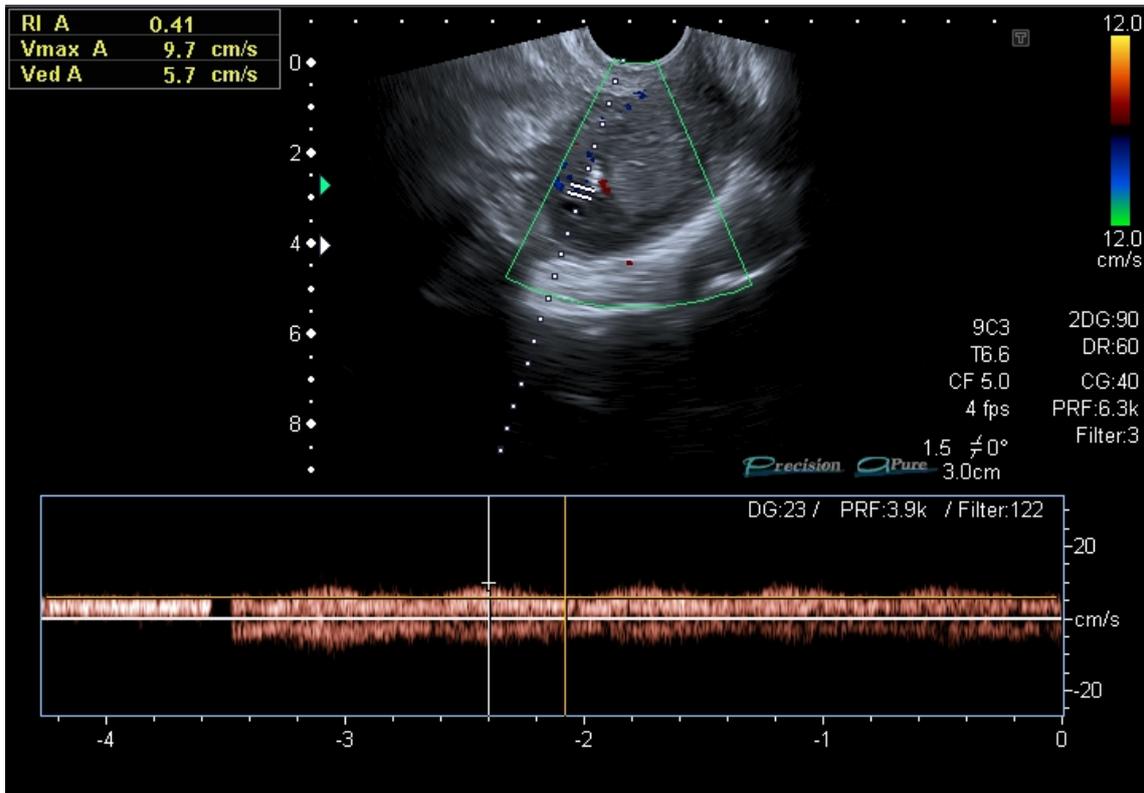


Figura 19. Imagen en la que se objetivan los parámetros Doppler de índice de resistencia y velocidad máxima en sistole del flujo vascular.

6.- Estudio estadístico

Todos los cálculos estadísticos de este estudio se llevaron a cabo mediante el programa informático SPSS versión 17.0 (Statistical Package for the Social Sciences).

Para el tratamiento estadístico de los casos se realizó en primer lugar un análisis descriptivo de cada variable con frecuencias y porcentajes en el caso de las variables cualitativas, y de medias, medianas y desviaciones estándar en el caso de las variables cuantitativas.

La significación estadísticas de las diferencias entre las variables se determina mediante U Mann-Withney para datos sin distribución normal y T-Student para variables con distribución normal.

El chi cuadrado o prueba exacta de Fisher se usó para probar la significación estadística para variables categóricas cuando existían más de dos categorías.

Se determinó sensibilidad, especificidad, VPP y VPN de la ecografía y de la resonancia por separado para el estadiaje.

Se intentó establecer el grado de acuerdo entre los valores de las variables cuantitativas, que implican la exactitud del diagnóstico de la ecografía con respecto al de la resonancia. El índice Kappa (κ) se emplea para evaluar la concordancia entre pruebas o instrumentos de medida cuyo resultado es categórico. Es la razón entre el exceso de concordancia observado más allá del atribuible al azar y el máximo exceso de concordancia posible (considerando la máxima concordancia posible como $\kappa=1$ y el valor de $\kappa=0$ se obtiene cuando la concordancia observada es precisamente la que se espera exclusivamente por el azar).

La ecuación para κ es:

$$\kappa = \frac{\text{Pr}(a) - \text{Pr}(e)}{1 - \text{Pr}(e)},$$

Donde $\text{Pr}(a)$ es el acuerdo observado relativo entre los observadores, y $\text{Pr}(e)$ es la probabilidad hipotética de acuerdo por azar, utilizando los datos observados para calcular las probabilidades de que cada observador clasifique aleatoriamente cada categoría. Si los evaluadores están completamente de acuerdo, entonces $\kappa = 1$. Si no hay acuerdo entre los calificadores distinto al que cabría esperar por azar (según lo definido por $\text{Pr}(e)$), $\kappa = 0$ (60).

<i>kappa</i>	<i>grado de acuerdo</i>
< 0,00	sin acuerdo
>0,00 - 0,20	insignificante
0,21 - 0,40	discreto
>0,41 - 0,60	moderado
0,61 - 0,80	sustancial
0,81 - 1,00	casi perfecto

Tabla 4 grado de acuerdo según resultado del índice Kappa. (41)

Por último se trató de construir un modelo de regresión matemática que nos permita predecir, con los datos de las variables obtenidos de la ecografía, si existe manera de predecir la infiltración del tumor y por lo tanto el estadio de la enfermedad.

El análisis de regresión lineal es una técnica estadística utilizada para estudiar la relación entre variables. A menudo resulta de interés conocer el efecto que una o varias variables pueden causar sobre otra, e incluso predecir en mayor o menor grado valores de una variable a partir de otra. La regresión es el conjunto de técnicas usadas para explorar y cuantificar la relación de dependencia entre una variable cuantitativa llamada variable dependiente o respuesta y una o más variables independientes llamadas variables predictoras.

Se elaboró un modelo matemático de regresión analizando las variables una a una para establecer la correlación que se establecía.

Tras una serie de reuniones con los asesores estadísticos, se cerró el número de casos y se estableció el comienzo de las sesiones para el estudio y análisis estadístico de los datos obtenidos.

Resultados

RESULTADOS

Consideraciones previas

Trabajamos con una cohorte de 83 individuos con edades comprendidas entre 34 y los 94 años.

Para extrapolar los resultados del estudio estadístico a la aplicación clínica de esta tesis, las variables de diagnóstico ecográfico, diagnóstico por resonancia y diagnóstico final por anatomía patológica, se clasificaron en tres grupos: estadio IA, estadios IB y estadios avanzados (II y III).

Para calcular sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo, y valor predictivo negativo se tomaron como positivos los casos precoces o IA y como negativos los casos en estadios avanzados (IB,II y III).

1. Estudio descriptivo

1.1-Variables clínicas

Tal y como se ha dicho previamente la variable edad arrojó una media de 66,89 años abarcando un intervalo entre los 34 y los 94 años. La desviación estándar para esta variable fue de 10,9 años.

En cuanto al índice de masa corporal la media se situó 32,27 (obesidad tipo I), comprendida en los intervalos 19,5 y 49,5. Se constató una desviación estándar de la media de 6,3. Tal y como se representa en la siguiente figura, la gran mayoría de las pacientes se encontraban en rangos de sobrepeso y obesidad según la clasificación de la OMS (61).

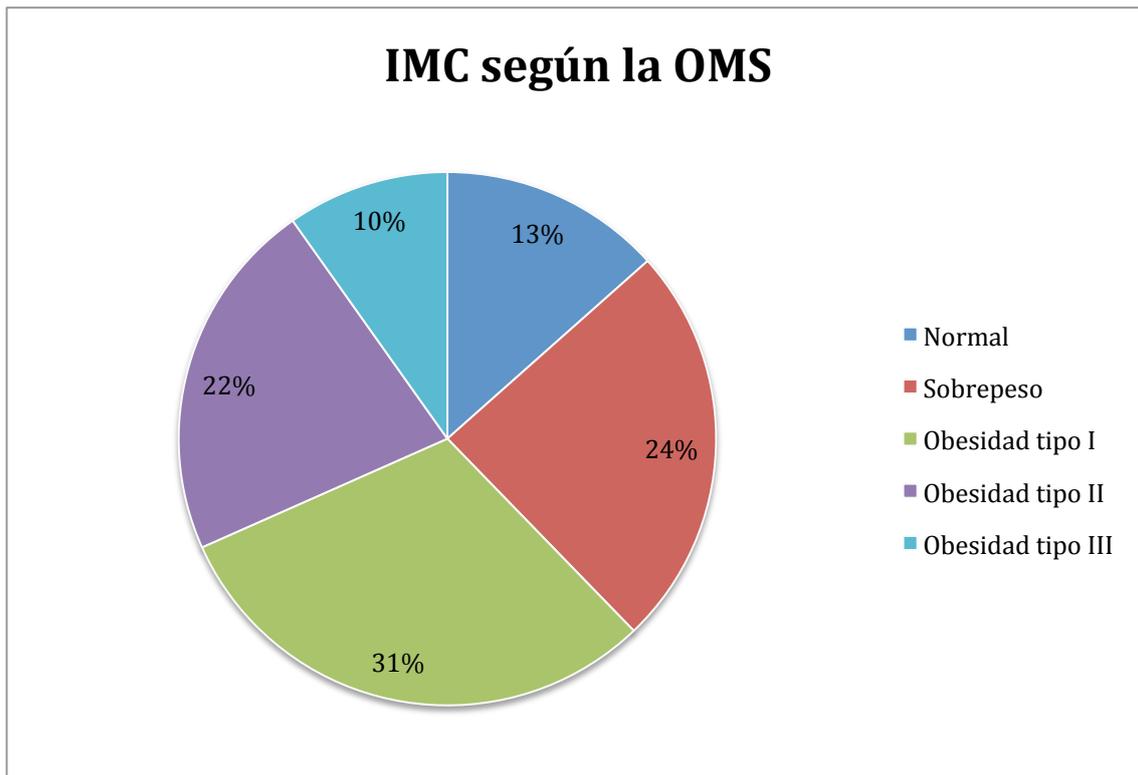


Figura 20. Representación de la distribución en la muestra del IMC y su clasificación según la OMS.

La paridad de las pacientes incluidas en el estudio, reflejó una media de dos partos, comprendiendo pacientes nulíparas y pacientes que habían llegado a tener hasta siete embarazos.

La edad de la menarquia se situó entre los 9 y los 18 años con una mediana para esta variable de 12 años.

La menopausia aconteció en las pacientes en un abanico que comprendió entre los 34 y los 60 años. La mediana en este caso fue 50 años.

Sólo 4 de las pacientes del estudio eran pre menopáusicas lo que supuso únicamente el 4,8% de la muestra.

Estos datos reflejan una media de duración del periodo que transcurre entre la menarquia y la menopausia de 38 años.

1.2 -Variables Ecográficas

Para la obtención de los datos, se recogieron, tanto los valores obtenidos en el estudio ecográfico previo al diagnóstico histológico, cuando las pacientes tenían dicho estudio, como el estudio realizado para el estadiaje prequirúrgico una vez diagnosticado el cáncer.

1.2.1-Ecografía estándar

Estas ecografías se realizaron de manera variable con respecto al diagnóstico, ocurriendo en unos casos justo previamente al diagnóstico y en otros incluso un año antes. Nos pareció interesante la recogida de estos datos para posteriormente compararlos con la ecografía de estadiaje. En las pacientes a las que se había realizado una ecografía estándar anterior al diagnóstico de la enfermedad se obtuvieron las siguientes medidas:

La distancia antero posterior uterina arrojó unos valores que situaron la media en 39.15mm con variaciones entre los 23 y los 54mm.

La medida de longitud de cérvix uterino a fondo situó el percentil 50 para este valor en 71mm aunque se recogieron valores que abarcaban entre los 39 y los 99mm.

La medida transversa uterina obtuvo una mediana de 33mm con un intervalo entre 23 y 58mm.

En esta ecografía previa a la estadificación se encontró que la media del grosor endometrial fue de 13,3mm, oscilando entre los 2 y los 27mm.

1.2.2.Ecografía para el estadiaje prequirúrgico

En cuanto a las medidas objetivas recogidas durante el estudio realizado para el estadiaje prequirúrgico una vez diagnosticada la paciente, se muestran en la siguiente tabla.

Variable	N	Media	Mediana	Mínimo	Máximo	Desviación estándar
Distancia AP uterina	83	39,58	39	22	94	11,08
Distancia cérvix fondo	83	70,77	70	35	108	16,03
Distancia a cérvix del tumor	83	20,46	20	0	38,0	8,73
Distancia transversa	83	39,16	38	21	85	10,42
Tamaño miomas	17	13,77	13	0	44	15,77
Grosor Endometrial	83	16,68	15	1,0	51,0	10,19
Ratio útero/tumor	83	0,43	0,41	0,01	0,90	0,21
Miometrio libre	83	17,66	15	2	42	9,36
IR	83	0,35	0,40	0	0,90	0,25
Velocidad máxima en Sístole	83	11,78	11	0	34,0	9,55

Tabla 5. variables en ecografía prequirúrgica. Las medidas de los miomas corresponden a los casos en los que éstos existían.

- En cuanto a la clasificación histológica del tipo de carcinoma, el 93.9% (n=78) resultaron de tipo endometriode, mientras que el 4.8% (n=4) fueron de tipo seroso y hubo un caso de carcinosarcoma (1.2%).
- Dentro de los endometrioides, en 7 casos se informó como de alto grado, lo que supuso el 7% de este tipo histológico y el 8,4% de toda la muestra.

En cuanto a las variables que determinarían un diagnóstico subjetivo del explorador, se encontraron los siguientes hallazgos:

- En cuanto a la presencia de la línea ecográfica que se determinó como interfase tumor-miometrio, ésta estuvo presente en el 57.8% de los casos y por tanto ausente en el 42.2%.
- La ecogenicidad tumoral se describió como ecogénica en el 37.3% y anecogénica en el 61.4%.
- Se objetivaron miomas en un 20 % de los casos estudiados (n=17). No se encontró ningún caso de adenomiosis ni otra patología benigna intra-miometrial.

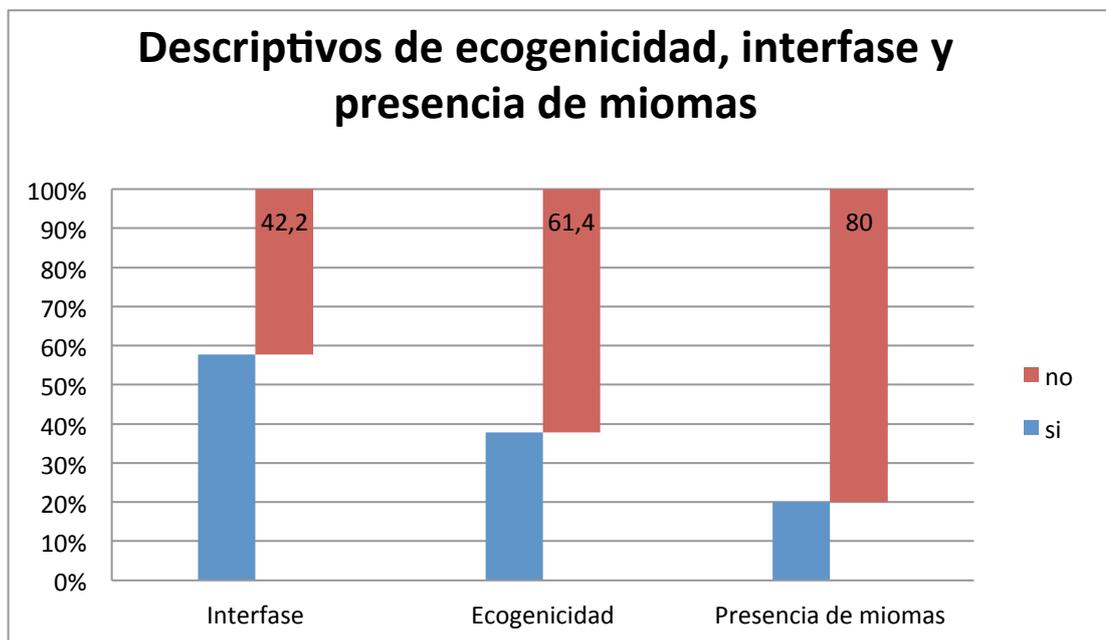


Figura 21 Representación descriptiva de los datos recogidos en cuanto a la ecogenicidad (si=ecogénico,no=aneogénico), interfase conservada (si o no) y presencia de miomas (si o no).

- En cuanto número de miomas en los casos en los que éstos se diagnosticaron, en 10 casos (58.8%) de las pacientes, únicamente se visualizó un mioma, mientras que en 7 pacientes (41.17%) fueron reportados la presencia de dos o más formaciones fibromatosas.
- En cuanto a la vascularización de la tumoración, en el 36% de los casos (n=30) el tumor no presentaba vascularización alguna, en el 50.6% (n=42), se reseñó una vascularización moderada abundante ecográficamente de la zona de la lesión y en el 13.3% (11 casos) , la vascularización hallada se informó como muy abundante.
- Utilizando la herramienta Power Doppler, que nos aporta más información sobre la presencia y situación de los vasos, en el 33.7% (n=36) no se pudo determinar la presencia precisa del patrón vascular, en el 50.6%(n=42) , se informó como un vaso único o un área vascular muy delimitada y en 13 casos (15.7%) la localización vascular fue difusa sin limitarse a un única región uterina.

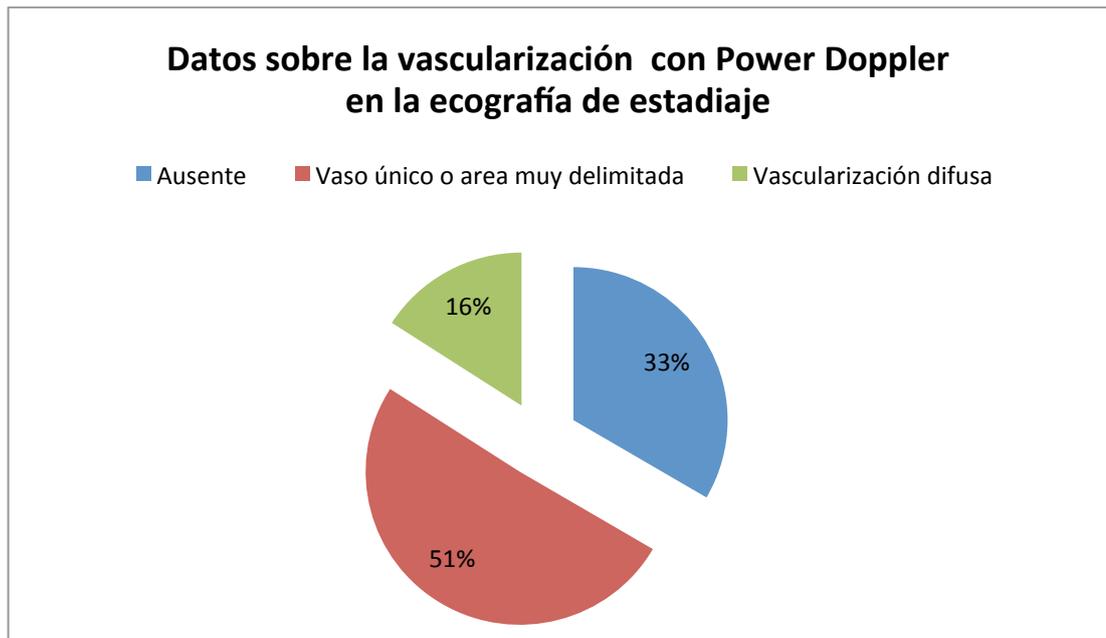


Figura 22. Datos arrojados sobre la vascularización determinada por Power Doppler

1.3 Diagnóstico por ecografía

Con todas estas características se estableció un diagnóstico prequirúrgico de extensión por parte del ecografista y como resultado del mismo se encontró que por ecografía el 60.2% de las pacientes estudiadas (n=50) fueron estadiadas como cáncer en estadio precoz (IA).

El 30.1% se dio como localmente avanzado (estadio IB) lo que sucedió en 25 pacientes.

En el 9.3% de los diagnósticos se dieron como cáncer invasor avanzado (estadios II y III), lo que se dio en 8 casos. No se diagnosticó mediante ecografía ningún caso de metástasis a distancia lo que supondría el estadio IV de la enfermedad.

1.3.1 .Pacientes con cáncer de endometrio en estadio mayor de IB en el resultado histológico.

Se realizó el siguiente análisis de las variables que recogían las medidas ecográficas en los casos en los que el diagnóstico final fue de cáncer invasor local o avanzado (IB y mayor de IB), cuyo subgrupo componían 28 pacientes.

Se estudiaron las variables más representativas en cuanto a los parámetros objetivos.

Variables	N	Media	Mediana	Mínimo	Máximo	Desviación estándar
Grosor endometrial	28	22	20	1,2	51	12,48
Ratio tumor	28	0,50	0,55	0,01	0,90	0,22
IR	28	0,38	0,40	0	0,60	0,17
Vel max	28	15,88	15,50	0	30,0	8,92

Tabla 6. Variables métricas en la ecografía de estadiaje en pacientes con estadio mayor de IB.

Analizando los parámetros subjetivos determinados por ecografía se encontró:

En cuanto a la ecogenicidad del tumor en las pacientes con enfermedad más avanzada que IA, resultó que ésta era anecogénica en el 82.1% de los estudios (n=23) y ecogénica únicamente en 3 de los casos (14.3%).

La presencia de vascularización en este grupo fue ausente en el 7.1%, (n=2), mínima en el 28.6% (8), moderada en el 35.7%(n=10) y profusa en el 28,6% (n=8 casos).

1.3.2 Pacientes con cáncer de endometrio en estadio IA en el resultados histológico.

En un siguiente paso se aislaron para su estudio las pacientes cuyo estadio final y definitivo fue de IA, es decir, los menos invasivos, contabilizándose en total 55 en los que mostraron los siguientes resultados:

VARIABLES	N	Media	Mediana	Mínimo	Máximo	Desviación estándar
Grosor endometrial	55	13,96	12	1	37	7,60
Ratio tum	55	0,39	0,34	0,05	0,86	0,20
IR	55	0,34	0,40	0	0,90	0,28
Vel max	55	9,70	10	0	34	9,25

Tabla 7. Descriptivos de las variables de medidas ecográficas en pacientes con estadio IA.

La ecogenicidad en este subgrupo resultó como anecogénica en el 50.9% (28) y ecogénica en el 49.1% (27).

La vascularización del tumor fue informada como ausente en el 51% de estos casos (n=28) y profusa en el 5.5% (n=3) , el resto de los casos fueron reportados como mínima vascularización (25.5%, n=14) y vascularización moderada en el 18.2% (n=10 pacientes).

1.3.3. Descripción de datos ecográficos cuando el diagnóstico por ecografía dio cáncer en estadio avanzado, mayor de IB.

Para averiguar como se comportaban ciertos parámetros ecográficos en los casos en los que la ecografía daba como diagnóstico cáncer avanzado, es decir IB, II y III (33 casos). Se pormenorizó el comportamiento de ciertas variables obtenidas por ecografía en estos casos.

Las variables métricas dieron los siguientes valores:

Variables	N	Media	Mediana	Mínimo	Máximo	Desviación estándar
Grosor endometrial	33	23,66	22	6	51	10,78
Ratio tumor	33	0,57	0,58	0,13	0,9	0,19
IR	33	0,41	0,4	0	0,7	0,14
Vel max	33	17,26	16	0	30	7,61

Tabla 8. Descriptivo de las variables métricas obtenidas en la ecografía de estadiaje

- En cuanto a la ecogenicidad del tumor en los casos en los que la ecografía predecía un cáncer invasor, en el 81,8% (n=28) se catalogó de anecogénico informándose de ecogénico el 15,2% restante.
- La vascularización estuvo siempre presente en estos casos, la mayor parte (51,5%) presentaron moderada vascularización, el 21,1% fueron reportados como con vascularización mínima y el 27,3% presentaron vascularización profusa.

1.4-Diagnóstico por Resonancia Magnética

El diagnóstico que se informó mediante la resonancia magnética, estableció en el 71.1% de los casos (n=59) un estadio precoz del tumor (IA), en el 15.7% (n=13) se reportó como estadiaje localmente avanzado (IB).

Finalmente en 11 casos (13.2%) el estadiaje prequirúrgico se estimó cáncer invasor avanzado. No se informó ningún caso de cáncer con metástasis a distancia.

1.5. Diagnóstico Anatómo-Patológico de la pieza quirúrgica

El diagnóstico definitivo, que se estableció mediante el estudio anatómo patológico de la pieza remitida tras la intervención quirúrgica, dio como resultado que en el 66.3% de los casos (55), el estadio final de la lesión se dio como IA. Por otro lado, en 17 casos (20.5%) se diagnosticó como IB en el análisis final.

Además, debido al poco número de casos en los estadios más avanzados, y para evitar la dispersión de los datos y su mejor manejo para el estudio estadístico, se agruparon éstos, y en 11 de los 83 casos (13.3%) los diagnósticos finales se informaron como II o III. No hubo informes sobre estadios IV.

En la siguiente figura se muestra la descripción de los diagnósticos dados por la ecografía, por la resonancia y en la histología final.

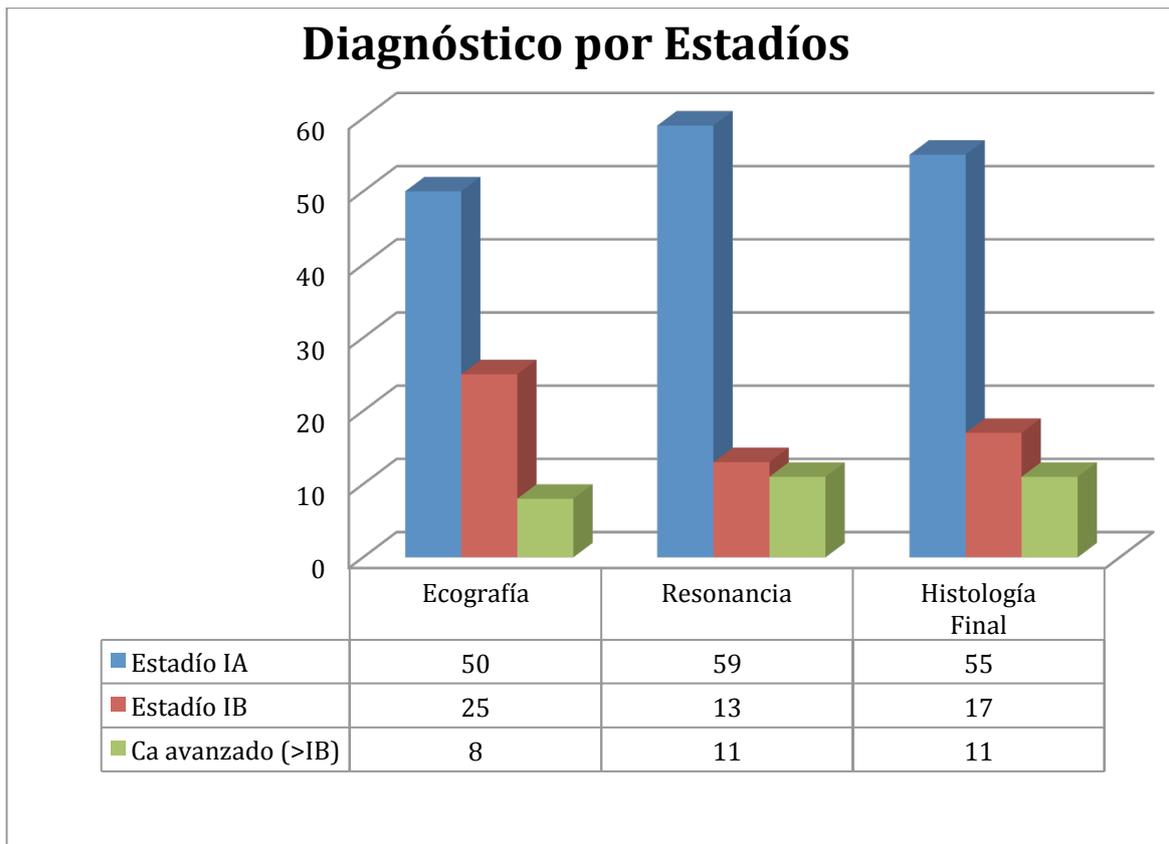


Figura 23 .Número de pacientes según diagnósticos para cada prueba y el estadio final.

2. Estudio Comparativo

Para el análisis de concordancias entre las distintas variables, se comenzó comparando únicamente el diagnóstico establecido por cada una de las dos pruebas diagnósticas.

2.1. Concordancia de la ecografía y la resonancia

Se comprobó que cuando la ecografía daba el diagnóstico de estadio IA (n=50), la resonancia coincidía en el diagnóstico en el 90% de los casos (n=45), lo que supuso el 70% de las pacientes del estudio.

Cuando la ecografía informaba de estadio IB (n=25), la resonancia corroboraba dicho diagnóstico en el 32% de los casos (n=8). Esto fue en el 9.6% de las pacientes.

En los casos en los que la ecografía determinó que se trataba de un cáncer avanzado (12.5%, n=8), la resonancia coincidió en un 75% (n=6). Todos estos datos se determinaron con una significación estadística de p menor de 0.001.

El índice kappa resultó ser de 0.44 para la comparación entre las dos herramientas de manera aislada.

2.2. Concordancia de la resonancia y el diagnóstico histológico

Se realizó una comparación entre el diagnóstico establecido con la resonancia magnética con respecto al estadio final con una significación de p menor de 0.001.

La resonancia coincidió con el diagnóstico definitivo en el 90% de los casos cuando se trataba de estadio IA, es decir la resonancia lo dio como IA en 59 casos y en 50 casos y ese fue el resultado histológico final.

En el estadio IB, la resonancia acertó en un 61.5% con respecto al resultado final, es decir de los 13 casos que la resonancia dio como IB, en 8 este fue el diagnóstico final.

En los grados de carcinoma avanzado (estadio mayor de IB) ($n=11$), el resultado de la pieza quirúrgica coincidió con el propuesto previamente con la resonancia en un 72.7%, es decir en 8 casos la resonancia dio estadio mayor de IB y esta fue la histología final.

El kappa hallado a través de estos valores de la resonancia fue de 0.55.

2.3. Concordancia de la ecografía y el diagnóstico histológico

En cuanto a los aciertos de la ecografía con respecto al diagnóstico final, cuando la ecografía estableció el diagnóstico de estadio IA (n=50), este fue el definitivo en el 92% (n=46).

El acierto en el estadio IB en el examen sonográfico supuso el 56% de dichos diagnósticos, es decir de los que la ecografía dio como IB (n=25), en 14 este fue el diagnóstico final.

Para los estadios que la ecografía diagnosticó más avanzados (II y III) (n=8), el acierto fue posible en el 100% de los casos (n=8), ya que en todos los casos coincidió dicho diagnóstico con la histología.

Todos estos datos arrojaron una significación estadística con una p menor de 0,001.

El índice Kappa para esta concordancia entre la ecografía transvaginal y el diagnóstico fue de 0,657.

La comparación entre los índices kappa de ambas pruebas diagnósticas de imagen (ecografía transvaginal y resonancia magnética) no fue estadísticamente significativa, con una p de 0.302. Es decir no existió diferencia significativa comparando el índice de concordancia de ambas pruebas, aunque el Kappa de la ecografía resultase algo superior.

2.4. Análisis comparativo según el diagnóstico histológico.

Para realizar el estudio comparativo de los subgrupos con las variables anteriormente expuestas, se elaboraron tablas de contingencia.

Para establecer dicho análisis de una manera práctica, se redujeron los diagnósticos a dos únicos grupos lo que, además de concentrar los casos para un mejor trabajo estadístico, se consideró práctico debido a las connotaciones clínicas. Los grupos de estudio que se constituyeron fueron: por un lado las pacientes cuyo diagnóstico final y definitivo fue IA, por el otro el resto de diagnósticos agrupados como cánceres en estadio avanzado (IB, II y III).

2.4.1 Datos subjetivos

- En cuanto a la ecogenicidad, en el estudio comparativo se objetivó, que el 85.2% del subgrupo de pacientes con cáncer en estadio avanzado (IB o mayor) (n=28 pacientes), eran de tipo anecogénico (24 casos). En el subgrupo de cáncer no avanzado (IA) las ecogenicidades fueron similares, (ecogénico 49.1% y anecogénico 50.9%), lo que resultó con una significación estadística de p igual a 0.003.

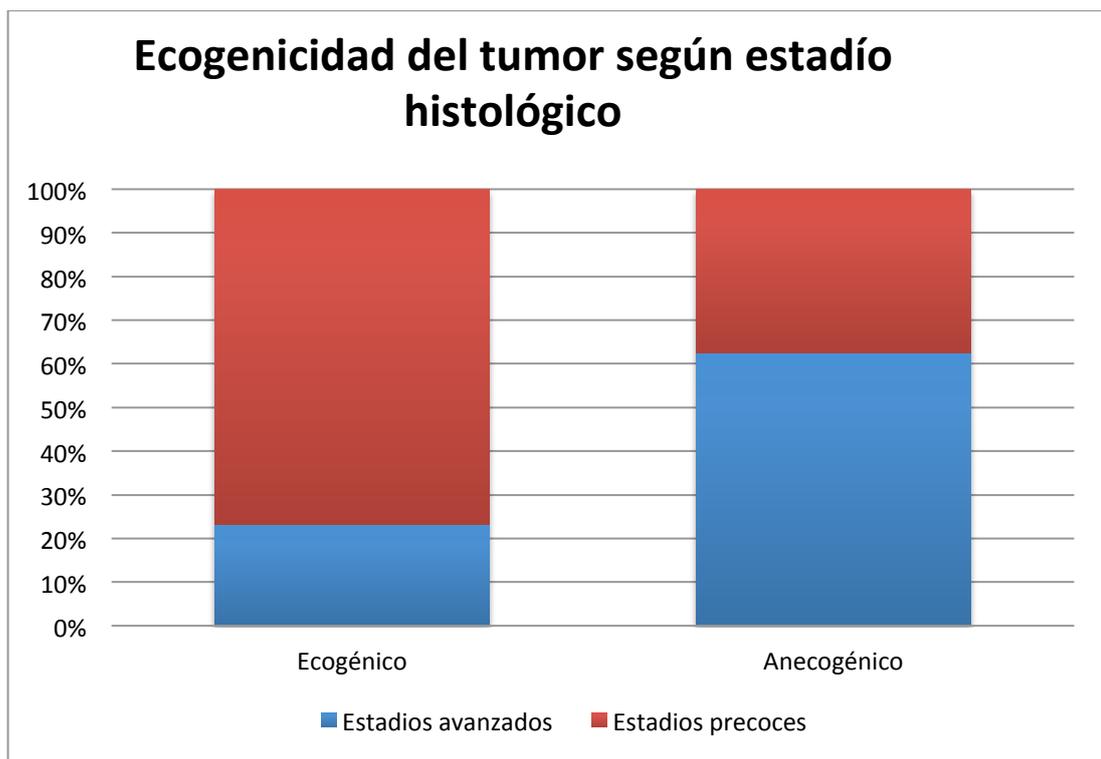


Figura 24. Ecogenicidad del tumor según estadiaje final, cánceres con estadios avanzados (estadios IB, II y III), cánceres en estadios precoces (IA), expresado en porcentajes. $P=0.003$.

- En cuanto a la vascularización, cuando estadio fue IA, ésta resultó ausente en el 51% de los casos (28) y profusa en el 5.5% (4 casos), el resto se agruparon en moderada e intermedia (25.5 y 18.2% respectivamente). Cuando el diagnóstico final fue de cáncer en estadio avanzado (IB, II y III) en sus distintas modalidades, el 35.7% presentaba una vascularización moderada, el 29% profusa y el 29% mínima vascularización. El 7% presentaba una vascularización ausente lo que se determinó con una significación estadística con una p menor de 0.001.

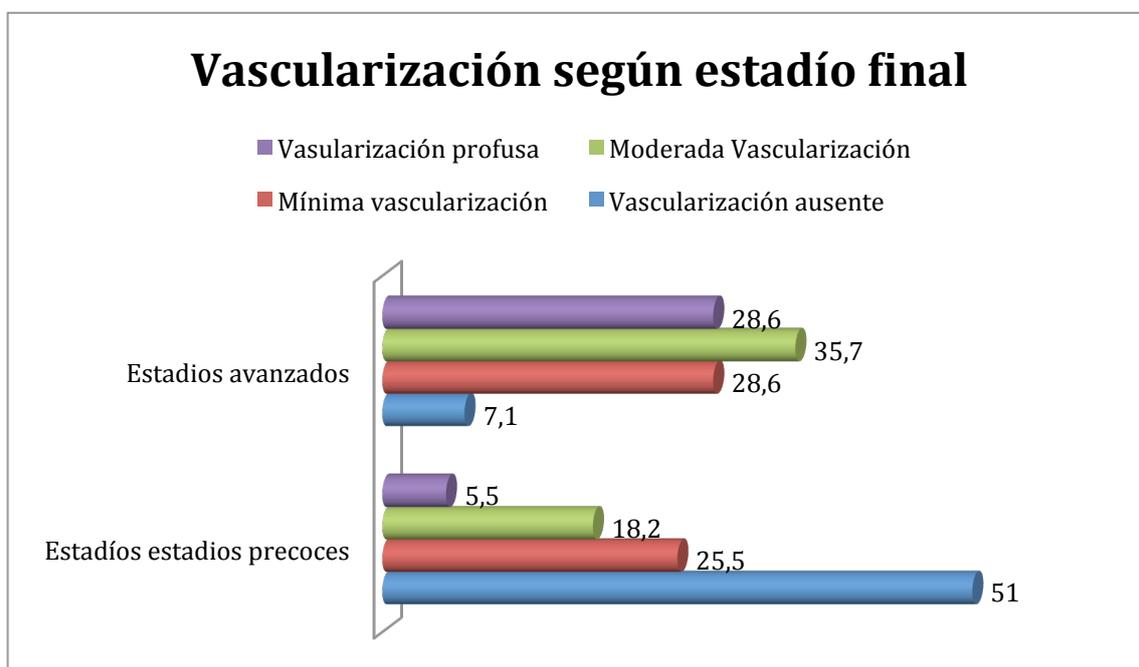


Figura 25. Vascularización según estadiaje final, cánceres con estadios avanzados (estadios IB, II y III), cánceres en estadios precoces (IA), expresado en porcentajes. $P < 0.001$.

2.4.2 Datos Objetivos.

Las comparaciones realizadas con las variables métricas obtenidas del estudio ecográfico prequirúrgico con respecto a los subgrupos clasificados según el estadiaje definitivo, arrojaron la siguiente tabla.

Variables	Diagnóstico final	N	Media	Mediana	Mínimo	Máximo	Desviación estándar	p
Grosor endometrial	IA	55	13,96	12	1	37	7,6	
	Otro	28	22	20	1,2	51	12,48	
	Total	83	16,68	15	1	51	10,19	0.003
Ratio tumor	IA	55	0,39	0,34	0,05	0,86	0,20	
	Otro	28	0,50	0,55	0,01	0,9	0,22	
	Total	83	0,43	0,41	0,01	0,9	0,21	0.034
IR	IA	55	0,34	0,4	0	0,9	0,28	
	Otro	28	0,38	0,4	0	0,6	0,17	
	Total	83	0,35	0,4	0	0,9	0,25	0.514
Vel max	IA	55	9,70	10	0	34	9,25	
	Otro	28	15,87	15,5	0	30	8,92	
	Total	83	11,78	11	0	34	9,55	0.005

Tabla 9. comparación de las variables métricas con los subgrupos según estadiaje final .Grupo IA para los estadios IA y grupo “otro” para los estadios avanzados (IB,II y III).

- Dicha comparación fue estadísticamente significativa para las variables: grosor endometrial, ratio tumoral y velocidad máxima, aportando valores con diferencias estadísticamente significativas comparando ambos grupos, tal y como se recoge en la tabla, lo cual es acorde con tumores mas grandes y con neovascularización para los estadios a partir de IB.
- La variable que recogía el índice de resistencia de los vasos tumorales no resultó estadísticamente significativa en dicha comparativa.

2.5. Cáncer de endometrio estadio II

Debido a la controversia reflejada en la literatura sobre la capacidad diagnóstica de la ecografía transvaginal bidimensional en cuanto al diagnóstico de la invasión cervical, nos propusimos analizar los casos en los que el diagnóstico final fue de carcinoma de endometrio que invadía el cérvix (estadio II), en total fueron 5 casos.

En estos casos nos interesó analizar como se comportaba la variable que medía la distancia del tumor al cérvix y que diagnóstico le había atribuido la ecografía en la valoración prequirúrgica.

La distancia al cérvix en el grupo anteriormente expuesto presentó una media de 6,2mm con un intervalo entre los 0 y los 16mm, y una desviación estándar de +/- 6,64mm.

En cuanto al diagnóstico predicho por la ecografía, en el 67% de los casos el diagnóstico fue el correcto, es decir, estadio II. En el 33% restante los casos fueron informados como IB o invasores del miometrio.

Grupo	Media de la distancia a Cérvix del tumor
Grupo Total (n=83)	20,46mm (DS +/- 8,73)
Grupo casos estadio II (n=5)	6,2mm (DS +/- 6,64)

Tabla 10. Distancia media del tumor al cérvix con sus respectivas desviaciones estándar (DS) en el grupo total y en los casos cuyo diagnóstico final fue estadio II.

2.6 Análisis de fallos y aciertos de las pruebas

2.6.1.Fallo de ambas pruebas

Para tratar de averiguar el sesgo que pudiese acontecer en ambas pruebas de imagen con respecto al fallo predictivo, se analizó que diagnóstico final había cuando ambas pruebas se equivocaban. Esto sucedió en 5 de las pacientes analizadas, de las cuales, en el 60% se trataron de cánceres de endometrio IB y el 40% restante se repartió al 20% entre estadio IA y estadio III.

2.6.2. Análisis de los fallos

Se estudió de manera precisa las coincidencias de los diagnósticos de cada prueba, su coincidencia entre sí y su acierto (coincidencia con el diagnóstico final), con los siguientes hallazgos:

Se observa que en 55 individuos coinciden ambos diagnósticos (ECO y RNM) y además coinciden con el estadio final. Hay 4 individuos en los que coinciden ambos diagnósticos pero no coinciden con el diagnóstico final.

2.6.2.1 Fallo de la resonancia

De los que no coinciden los 2 diagnósticos (ECO y RNM), y la resonancia falla:

- 5 son diagnosticados como IA en ECO y en el diagnóstico y la RNM falla.
- 6 son diagnosticados como IB en ECO y en el diagnóstico y la RNM falla.
- 2 son diagnosticados como II o III en ECO y en el diagnóstico y la RNM falla.

Numero de casos	Estadio por ECO	Estadio por RNM	Estadio por Histología
5	IA	fallo	IA
6	IB	fallo	IB
2	II ó III	fallo	II ó III

Tabla 11. Pacientes en las que ambas pruebas discrepan coincidiendo la ecografía con el diagnóstico final.

2.6.2.1 Fallo de la ecografía

En los casos en los que ambas pruebas discrepan y la resonancia coincide con el diagnóstico histológico:

- 8 son diagnosticados como IA en la RNM y el diagnóstico y la ECO falla.
- 2 son diagnosticados como II o III en RNM y el diagnóstico final y la ECO falla

Numero de casos	Estadio por ECO	Estadio por RNM	Estadio por Histología
8	fallo	IA	IA
2	fallo	II ó III	II ó II

Tabla 12. Pacientes en las que ambas pruebas discrepan coincidiendo la RNM con el diagnóstico final.

Además, cuando el diagnóstico es IB o II o III y las dos pruebas coinciden no hay errores. Sin embargo, cuando el diagnóstico es IA y las dos pruebas coinciden, hay 4 errores.

De todos estos resultados no podemos inferir un estadio que predomine cuando discrepan ambas pruebas.

2.7. Aciertos de la ecografía frente a la resonancia

Pormenorizando los casos en los que la ecografía afinaba el diagnóstico histológico y la resonancia fallaba encontramos:

En 13 casos (15,7%), la ecografía coincidió con el diagnóstico final y ambas discreparon con la resonancia.

De éstos casos, el 38,5% fueron IA y el 46,2% fueron IB, suponiendo el 15,4 % estadios avanzados.

2.8. Análisis de patología benigna (miomas) como sesgo diagnóstico para la ecografía

Realizamos un estudio de las variables que recogían la patología benigna informada por ecografía, y su influencia en el diagnóstico ecográfico.

Cuando el diagnóstico ecográfico fallaba y la resonancia acertaba en el diagnóstico final, se vio que de los 10 casos en lo que esto pasaba, en el 60% no existía patología benigna de ningún tipo, sin embargo, en un 40% de éstos casos existían miomas dentro del cuerpo uterino.

De todos los casos en los que se informó de la existencia de patología benigna en la ecografía, ésta fue precisa cuando se trató de un estadio IA en el diagnóstico final, con un 89% de aciertos. Sin embargo, cuando se trató de IB, el acierto ecográfico sólo se produjo en el 20%. La ecografía dio con el diagnóstico exacto en todos los casos que teniendo patología benigna fueron diagnosticados finalmente de estadios avanzados (II y III). Podemos comprobar que en estos casos el peor diagnóstico se produce en los casos de estadio IB donde la perfecta visión del miometrio es imprescindible para un correcto diagnóstico.

Esta comparación fue estadísticamente significativa con una p igual a 0,002.

También se obtuvo un índice de concordancia kappa entre la ecografía y el diagnóstico para pacientes que presentaban patología benigna de 0,47, lo que empeora el valor general del kappa para el diagnóstico ecográfico.

3. Sensibilidad, especificidad y valores predictivos

Para obtener los valores de ambas pruebas diagnósticas por separado en cuanto a sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y valor predictivo negativo, para así determinar la utilidad de las pruebas como test diagnósticos, se consideró la capacidad de cada una de ellas, de diagnosticar cuando la enfermedad se encontraba en su fase más precoz, es decir, el estadio IA.

3.1 Sensibilidad, especificidad y valores predictivos de la resonancia

En cuanto a la resonancia se observó que de las 55 pacientes diagnosticadas como IA en la anatomía (66,3%), 50 fueron diagnosticadas del mismo modo por la resonancia.

Por otro lado, de los 28 casos clasificados como IB, II o III, en el diagnóstico definitivo (33,7%), 19 son clasificados como “distintos de IA” en la resonancia (60,7%).

El criterio elegido fue: se consideraron como positivos los casos con diagnóstico definitivo IA, y negativo todos los que tuvieron distinto diagnóstico a IA, de esta manera, se obtuvo para la resonancia:

VPP: 85%, con un intervalo de confianza del 95% de (0,76-0,94).

VPN: 79% con un intervalo de confianza del 95% de (0,63-0,95).

Para clarificar los resultados, agrupamos el diagnóstico dado por la resonancia en dos grupos, uno cuando la resonancia era igual al diagnóstico final y éste era de IA y otro con el resto de los casos.

De esta manera obtuvimos:

Sensibilidad: 91% con un intervalo de confianza del 95% de (0,83-0,99).

Especificidad: 68% con un intervalo de confianza del 95% de (0,51-0,85).

3.2 Sensibilidad, especificidad y valores predictivos de la ecografía.

En cuanto a la ecografía, de los 55 casos IA, 46 (83.6%) son clasificados previamente como tales con la ecografía transvaginal.

Por otro lado, de los 28 clasificados como IB, II o III, 24 (81,7%) se incluyeron en esta clasificación en la estadificación prequirúrgica por ultrasonidos.

De nuevo consideramos como positivo el IA y negativos el resto con lo que se obtienen:

VPP: 92% con un intervalo de confianza del 95% de (0,84-1).

VPN: 73% con un intervalo de confianza del 95% de (0,58-0,88).

Volvimos a calcular sensibilidad y especificidad esta vez de la ecografía y teniendo en cuenta las mismas consideraciones previas, obteniendo para la eco:

Sensibilidad: 84% con un intervalo de confianza del 95% de (0,74-0,93).

Especificidad: 86% con un intervalo de confianza del 95% de (0,73-0,99).

Todos estos datos quedan reflejados en la siguiente tabla:

	Resonancia	Ecografía
VPP	85%	92%
VPN	79%	73%
Sensibilidad	91%	84%
Especificidad	68%	86%

Tabla 13 Sensibilidad, especificidad y valores predictivos para las pruebas en el estudio

4. Modelo de regresión

El análisis de regresión es una técnica estadística utilizada para estudiar la relación entre variables . Eso nos permite estudiar el efecto que una o varias variables pueden causar sobre otra o incluso predecir en mayor o menor grado valores de una variable a partir de otra. La regresión es un conjunto de términos usados para explorar y cuantificar la relación de dependencia entre variables.

Se utilizaron modelos de regresión logística binaria simple para estudiar la relación entre las distintas variables y el diagnóstico de IA. Se utilizó regresión logística binaria múltiple para construir un modelo predictivo del diagnóstico IA, o cáncer en estadio precoz.

Inicialmente, se incluyen todas las variables en el modelo y se selecciona un criterio de inclusión por pasos hacia adelante basado en la razón de verosimilitud.

Así, obtenemos los siguientes resultados:

- Cuanto mayor sea el ratio tumoral, menos posibilidades tiene de ser IA. La probabilidad de que un individuo sea IA es 11.5 veces menor por cada unidad que aumente dicho ratio tumoral.

	Sig.	Exp(B)	95% C.I. para EXP(B)	
			Inferior	Superior
Ratio tumoral	0,030	0,087	0,010	0,793
Constante	0,002	5,893		

Tabla 14. Correlación entre ratio tumoral y el diagnóstico de estadio IA.

- La probabilidad de que un individuo sea IA es 5.14 veces mayor en las pacientes en las que la interfase está conservada.

	Sig.	Exp(B)	95% C.I. para EXP(B)	
			Inferior	Superior
Interfase conservada	0,001	0,194	0,073	0,520
Constante	0,000	4,333		

Tabla 15. Correlación entre la presencia de interfase y el diagnóstico de IA.

- El diagnóstico también tendría 5,54 veces más probabilidad de ser IA en el caso de que la ecogenicidad del tumor fuese ecogénica.

	Sig.	Exp(B)	95% C.I. para EXP(B)	
			Inferior	Superior
Ecogenicidad	0,005	5,545	1,693	18,155
Constante	0,485	1,217		

Tabla 16. Correlación entre la ecogenicidad y el diagnóstico IA.

- Para el resto de variables, otras que dieron significación estadística arrojaron los siguientes resultados:
 - En cuanto a la vascularización, la presencia de mínima vascularización tumoral, supuso 15,16 veces mayor probabilidad de que diagnóstico final fuese IA.

Se utilizó regresión logística binaria múltiple para construir un modelo predictivo del diagnóstico IA.

Estudiadas todas las variables, se encontró que para realizar el modelo matemático , dados sus resultados en este proceso, se perdían algunas pacientes que no aportaban valores sobre todas las variables incluidas (mujeres que no tenían miomas, tumores sin vascularización, etc.). Por ello y por la significación estadística obtenida al calcular la regresión, en el modelo final sólo fueron incluidas , la distancia al cérvix del tumor y la medida del diámetro transversal uterino , obtenida en la ecografía de estadiaje prequirúrgico.

De esta manera se obtuvo el modelo tal y como se refleja en la tabla que representa la ecuación de regresión logística:

		B	E.T.	Wald	gl	Sig.	Exp(B)	I.C. 95,0% para EXP(B)	
								Inferior	Superior
	Distancia tumor a cérvix	0,064	0,033	3,909	1	0,048	1,067	1,001	1,137
	Medida transversa Uterina	-0,145	0,038	14,733	1	0,000	0,865	0,803	0,932
	Constante	5,215	1,493	12,200	1	0,000	183,955		

Tabla 17. El resultado final del modelo muestra el coeficiente B de las variables , su error estándar , el estadístico de Wald del contraste de hipótesis , los grados de libertad (gl) y el valor p asociado al contraste (Sig). Seguidamente aparece EXP(B), que corresponde a la OR de las variables analizadas con la dependiente predicha , con un intervalo de confianza (IC) del 95% con esos valores para cada una de las variables .

Con únicamente éstas dos variables, obtenemos la siguiente curva ROC o COR.

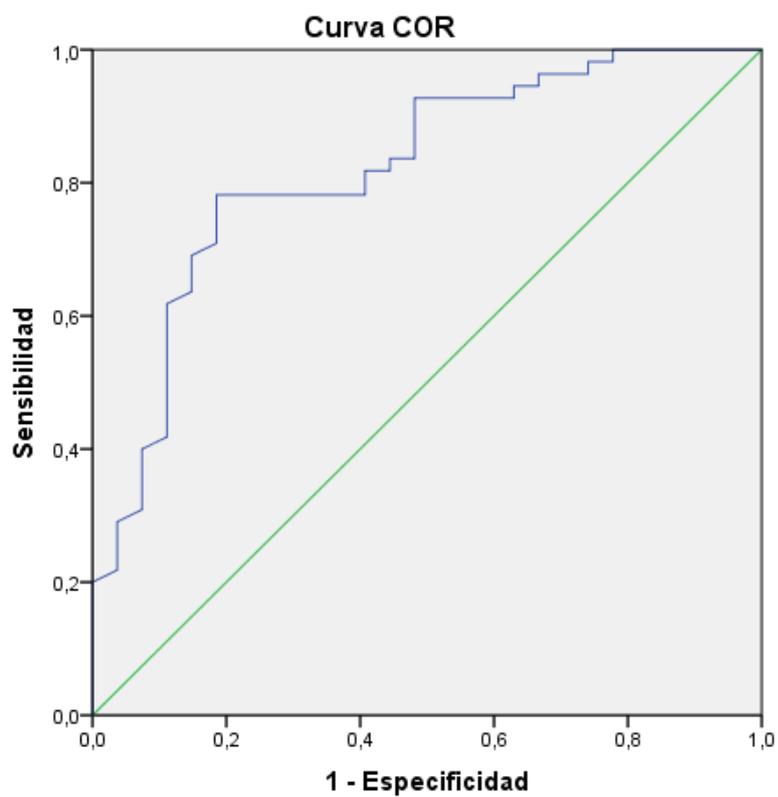


Figura 26. Curva ROC-COR para el modelo de regresión.

Con las características que muestra la siguiente tabla.

Área	Error estándar	Significación asintótica	95% de intervalo de confianza asintótico	
			Límite inferior	Límite superior
0,821	0,050	0,000	0,723	0,918

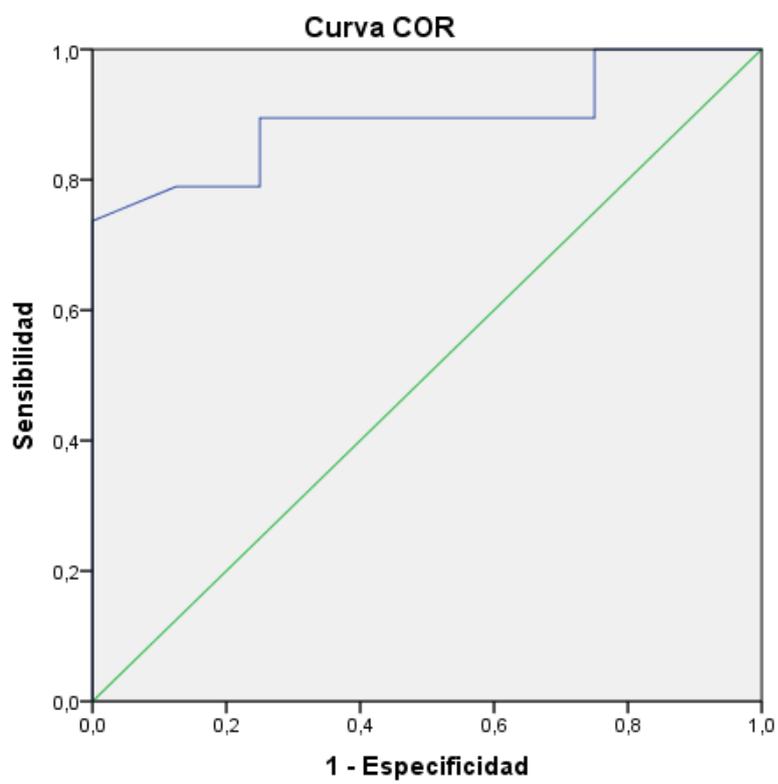
Tabla 18. Tabla de ROC para la distancia a cérvix y la medida transversa del útero con respecto a IA.

Como se puede observar, la capacidad de predicción del modelo es bastante alta (sensibilidad del 82%).

Intentamos mejorar dicho modelo, para lo cual, se estableció la siguiente ecuación a través de los cálculos matemáticos.

$$-0.15 * \text{medida transversa uterina} + 0.06 * \text{distancia de tumor a cérvix.}$$

Se utilizó la curva ROC así como el área bajo esta curva, AUC, para estudiar la capacidad diagnóstica de este modelo. Así, obtuvimos un área bajo la curva ROC de 0.891.



Los segmentos de diagonal se generan mediante empates.

Figura 27. ROC del modelo matemático tras la ecuación.

Dicha curva viene determinada por la siguiente tabla.

Área bajo la curva

VARIABLES DE RESULTADO DE PRUEBA: puntuación

Área	Error estándar	Significación asintótica	95% de intervalo de confianza asintótico	
			Límite inferior	Límite superior
0,891	0,062	0,002	0,769	1,000

Tabla 19 Características de la ROC tras la ecuación.

Como podemos comprobar con esta ecuación, la sensibilidad dada por el área bajo la curva sube hasta el 89%. Este área puede interpretarse como la probabilidad de que la prueba clasifique correctamente y conocer el rendimiento global de la misma. Cada punto de la curva COR corresponde a un posible punto de corte del test diagnóstico, y nos informa su respectiva sensibilidad (eje Y) y 1-especificidad (eje X). Ambos ejes del gráfico incluyen valores entre 0 y 1 (0 % a 100 %). La línea trazada desde el punto 0,0 al punto 1,1 recibe el nombre de diagonal de referencia, o línea de no discriminación.

Se observa que ninguna paciente con cáncer de endometrio en estadio precoz (IA), tiene una puntuación por encima de -4,215 , por otro lado, tomando como punto de corte -4,56 en la ecuación matemática, obtenemos una sensibilidad del 89,5% y una especificidad del 75%.

5. Influencia de las variables para el diagnóstico erróneo

5.1. Influencia en la ecografía

Se estudiaron que variables podrían ser influyentes a la hora de dar un diagnóstico mediante la ecografía transvaginal en dos dimensiones, en cuanto a si la enfermedad era o no invasiva. Para ello se hicieron comparaciones estableciendo el acierto de la ecografía en IA, frente al resto de resultados.

Se encontró las siguientes variables como significativas, tal y como se muestra en la tabla a continuación:

	Sensibilidad Ecografía	N	Media	Mediana	Mínimo	Máximo	Desviación estándar	p-valor
Distancia antero posterior uterina	Otros	37	42,95	40,00	23	94	13,241	
	IA	46	36,87	38,00	22	59	8,172	
	Total	83	39,58	39,00	22	94	11,084	0.012
Distancia de cérvix a fondo	Otros	37	76,49	74,00	49	108	13,815	
	IA	46	66,17	68,00	35	100	16,349	
	Total	83	70,77	70,00	35	108	16,034	0.003
Distancia transversa uterina	Otros	37	43,54	41,00	28	85	12,066	
	IA	46	35,63	33,00	21	52	7,280	
	Total	83	39,16	38,00	21	85	10,423	<0.001
Grosor endometrial	Otros	37	22,195	20,000	1,2	51,0	11,3029	
	IA	46	12,243	11,000	1,0	26,0	6,4973	
	Total	83	16,680	15,000	1,0	51,0	10,1990	<0.001
Ratio tumoral	Otros	37	0,5370	0,5700	0,01	0,90	,22017	
	IA	46	0,3480	0,3000	0,05	0,80	0,17663	
	Total	83	,4323	0,4100	0,01	0,90	0,21757	<0.001
Velocidad máxima vaso	Otros	37	15,800	16,000	0,0	30,0	8,6237	
	IA	46	8,559	8,500	0,0	34,0	9,1035	
	Total	83	11,787	11,000	0,0	34,0	9,5521	<0.001

Tabla 20. Variables significativas para la sensibilidad de la ecografía en el diagnóstico de IA.

Por lo que podemos concluir que los parámetros objetivos que influyeron en el fallo del diagnóstico ecográfico fueron la distancia antero-posterior uterina, la distancia de cérvix a fondo, distancia transversa uterina, el grosor endometrial o tamaño tumoral, el ratio entre el diámetro anteroposterior uterino y la distancia antero-posterior tumoral y la velocidad máxima de flujo del vaso intratumoral.

- Haciendo la misma comparativa con la presencia o no de interfase se encontró que ésta era estadísticamente significativa con un valor de p menor de 0,001.
- Lo mismo sucedió cuando se analizó en cuanto a la sensibilidad en el diagnóstico por ecografía de la influencia de la variable ecogenicidad. Esta comparación arrojó una p igual a 0,002.
- La presencia de vascularización en esta comparación dio una significación estadística gracias al valor de p menor de 0,001.
- De manera similar sucedió con las características de la vascularización tumoral obtenidas mediante Power Doppler, lo que resultó con una p menor de 0,001.
- Hay que resaltar que no se encontró valor estadístico ($p=0,437$), en cuanto que a la presencia de miomas influyese en la sensibilidad de la ecografía para ese diagnóstico.

5.2 Influencia en el fallo en la Resonancia Magnética

En cuanto a la sensibilidad atribuible al diagnóstico por resonancia con respecto a las variables que pudieron influir en el diagnóstico de cáncer no invasor, se encontraron los datos que se reflejan en la siguiente tabla.

	Sensibilidad resonancia	N	Media	Mediana	Mínimo	Máximo	Desviación estándar	p-valor
Distancia antero posterior uterina	Otros	33	44,76	40,50	23	94	13,385	
	IA	50	35,98	36,00	22	53	7,378	
	Total	83	39,58	39,00	22	94	11,084	<0.001
Distancia de cérvix a fondo	Otros	33	77,09	74,50	49	108	13,999	
	IA	50	66,39	68,00	35	100	16,018	
	Total	83	70,77	70,00	35	108	16,034	0.002
Distancia transversa	Otros	33	44,59	42,00	30	85	12,203	
	IA	50	35,39	33,00	21	52	6,916	
	Total	83	39,16	38,00	21	85	10,423	<0.001
Vel máxima vaso	Otros	33	14,929	14,500	0	30	8,6318	
	IA	50	9,606	10,000	0	34	9,6332	
	Total	83	11,787	11,000	0	34	9,5521	0.012

Tabla 21. Variables métricas que influyen en la sensibilidad de la resonancia

Por lo tanto habiendo diferencia estadísticamente significativa entre los grupos de acierto o error según estos resultados influyen en el error de la resonancia las variables objetivas , distancia antero-posterior uterina, la distancia de cérvix a fondo, distancia transversa uterina, el grosor endometrial o tamaño tumoral y la velocidad máxima de flujo del vaso intratumoral.

Al igual que en el caso de la ecografía, también se encontró que existían diferencias estadísticamente significativas en cuanto al diagnóstico que se dio por resonancia según los distintos valores que se recogieron en cuanto a la vascularización tumoral (p menor de 0,001).

Cabe destacar que la presencia o no de miomas no mostró diferencias estadísticamente significativas a la hora del diagnóstico de cáncer en estadio precoz por resonancia (p igual a 0,984).

Aunque hay diferencias significativas para varias variables tanto en su influencia en la ecografía , como en la resonancia, llama la atención que los valores de p ,en el caso de la resonancia, son en general más altos.

Discusión

Discusión

1. Etiología del cáncer de endometrio características demográficas e histológicas

El carcinoma de endometrio supone para la medicina en general y para los médicos especialistas en ginecología en particular, un problema a tener siempre presente a la hora de afrontar las consultas de nuestras pacientes, puesto que supone la enfermedad maligna ginecológica más común en Europa occidental y América del Norte (62).

Sin embargo, la mayoría de las pacientes son diagnosticadas en estadios precoces de la enfermedad, cuando las tasas de supervivencia son más altas (3,63,64).

Una minuciosa comprensión de la epidemiología, fisiopatología, y correcto manejo del carcinoma de endometrio permite al ginecólogo identificar a las mujeres con mayor riesgo, contribuir a la reducción de la gravedad, mejorar el pronóstico y facilitar el diagnóstico precoz de este cáncer.

En los últimos 30 años hemos asistido a un aumento en el número de diagnósticos, asociado a una mayor mortalidad provocada por esta enfermedad (1). La mayor edad de la población, así como la obesidad, que en occidente tiene tintes de epidemia, son dos factores claramente asociados a este incremento. El hecho de que las pacientes asocien con frecuencia obesidad con otras patologías, como diabetes e hipertensión, hacen del tratamiento de la enfermedad un reto para el especialista (65,66,67,68,69).

La alta tasa de curaciones en estadios iniciales ha creado la falsa creencia de tratarse de una enfermedad de bajo riesgo para las pacientes.

Las pacientes diagnosticadas de esta enfermedad presentan en su mayor parte unas características que suponen factores predisponentes para este tipo de cáncer, sobre todo en el caso del cáncer de endometrio tipo I que es la mayoría (1,70).

Uno de los factores de riesgo como hemos visto a lo largo de la introducción de este trabajo es la edad, de tal modo que según se refiere por la literatura, más de la mitad de las pacientes diagnosticadas son mayores de 65 años (20). En nuestro trabajo la edad media de las pacientes se sitúa en 66 años. Además, la mediana de edad para la menopausia resulta de 50 años. La mayoría son por tanto diagnosticadas en periodo menopaúsico, tal y como se describe en la mayoría de los trabajos (20,47).

En cuanto al peso como otro de los factores predisponentes para esta enfermedad (17,65,68), podemos decir que nuestra muestra era representativa de lo descrito por otros autores, puesto que dentro de la distribución en cuanto al peso y según los criterios establecidos por la OMS (61), el 31 % presentaron obesidad tipo I, mientras que sólo un 13 % se clasificaron dentro de un índice de masa corporal normal. El 24% fueron clasificadas como en sobrepeso, el 22% entraron dentro del grupo de obesidad tipo II y el 10 % formarían parte de la clasificación de obesidad tipo III (Figura 20).

Por otro lado analizando la paridad de nuestras pacientes, la media de partos fue de dos, además únicamente el 12% de las pacientes resultaron ser nuligestas. Este resultado reflejó la tendencia normal de la población y no supuso un factor de riesgo estadísticamente significativo en el estudio, a

pesar de que las mujeres sin gestaciones tienen mayor riesgo para el cáncer de endometrio (1).

La menarquia temprana que también constituye otro factor predisponente para éste cáncer (71), tampoco se constató en la mayoría de las pacientes, de manera que en sólo dos casos se constató pubertad precoz (antes de los 10 años) lo que supuso únicamente el 2,4% de nuestra muestra. La media de duración del periodo fértil fue de 38 años lo que se aproxima bastante a la población normal. Por otro lado en cuanto a la clasificación entre pacientes menopáusicas y no menopáusicas, en nuestra serie de casos sólo en 4 pacientes se encontraban en periodo pre-menopáusico, lo que supuso únicamente un 4,8% de la muestra y por lo tanto no representativo.

Aunque diversos autores (4) han determinado las diferencias étnicas en cuanto a la prevalencia del cáncer de endometrio nosotros no hemos podido hacer un análisis al respecto puesto que nuestra muestra poblacional corresponde casi exclusivamente a la raza caucásica.

En cuanto a la clasificación histológica del tipo de carcinoma, el 93,9% de los casos fueron diagnosticados como tipo endometriode, mientras que sólo un 4,8% de las pacientes fueron diagnosticadas de carcinoma papilar seroso y se reportó un único caso de carcinosarcoma.

Dentro de los endometrioides, solamente un 7% resultaron de alto grado celular, esto supuso solamente un 8,4% de toda la muestra.

A pesar de que estos resultados inclinan mucho más la balanza hacia los tipos de buen pronóstico, no son muy dispares a lo que está descrito en la literatura (45,46) (80% los tipo bajo grado o tipo I y 10-15% tipo II o alto grado histológico) .

Sin embargo, esto condiciona a que las pormenorizaciones en cuanto a esta clasificación no fueran de interés estadístico, por lo que no fueron motivo de estudio en profundidad dentro de nuestro trabajo.

2- Estadios tumorales

El diagnóstico definitivo se establece de manera histológica mediante el análisis del útero tras la histerectomía en el tratamiento quirúrgico. En este trabajo, se encontró que el diagnóstico definitivo se estableció como estadio IA en el 66,3%, de la misma manera, el 20,5% de la muestra obtuvo como diagnóstico final un estadio IB.

El número limitado de estadios más avanzados es decir, los tipo II y tipo III, obligó a agrupar dichos casos ya que representaron únicamente un 13,3% del total de la muestra. Además, no se encontró ningún caso de estadio IV. Esta proporcionalidad es de nuevo similar a lo que se ha descrito previamente en artículos publicados sobre el tema (72,73).

A pesar de lo que aportan otros trabajos hasta ahora publicados (20,74,75), nosotros no hemos encontrado relación entre características de las pacientes y los grados tumorales de peor pronóstico o más agresivos.

3- Datos aportados por la ecografía

Al decidir sobre el tratamiento óptimo del cáncer de endometrio, no es importante sólo la edad y el estado de salud de la mujer , sino también el tipo histológico , grado histológico, tamaño del tumor, la profundidad de invasión del miometrio , la invasión del estroma cervical, la invasión del espacio linfovascular y la presencia de metástasis de los ganglios linfáticos (76,77,78).

El grado 1 o 2 del cáncer endometriode ,confinado al cuerpo uterino y la infiltración de menos del 50% del miometrio es determinante de un "bajo riesgo" para el cáncer de endometrio, con bajo riesgo para las metástasis en los ganglios linfáticos y buen pronóstico para la paciente (1).

Las mujeres con un cáncer endometrial de bajo riesgo a menudo son tratadas con histerectomía total y salpingo-ooforectomía bilateral solamente (1).

La linfadenectomía pélvica y para-aórtica no se debe en general realizar, a pesar de ser el procedimiento quirúrgico óptimo, en pacientes de bajo riesgo, y está es una cuestión de debate (48,49,50,51,52,53).

El cáncer endometriode grado 3 para malignidad (carcinosarcoma, cáncer papilar seroso y cáncer de células claras), los cánceres que se limitan al

cuerpo uterino pero que infiltran más del 50% del miometrio, el cáncer infiltrante del estroma cervical y el cáncer con diseminación extrauterina (incluyendo diseminación a los ganglios linfáticos) son cánceres endometriales de "alto riesgo".

Las mujeres con cáncer de endometrio de alto riesgo necesitan una cirugía más extensa (si la cirugía es posible):

Se recomienda la linfadenectomía pélvica y para-aórtica, y si el cáncer se infiltra en el estroma cervical (53,54,55,56).

La imagen tiene un papel fundamental en la planificación del tratamiento de las mujeres con cáncer de endometrio. Se puede utilizar para estimar la presencia y extensión de la invasión del cáncer en el miometrio, la invasión en el estroma cervical, y la presencia de tumor extrauterino incluyendo metástasis en los ganglios linfáticos .

En este estudio empleamos las herramientas de imagen más usadas para el diagnóstico de ésta enfermedad, la ecografía y la resonancia magnética.

3.1 Ecografía previa al diagnóstico

Puesto que la ecografía transvaginal supone una prueba complementaria de rutina en las revisiones periódicas ginecológicas de las mujeres, se analizaron qué datos aportaban estos estudios, cuando éstos se habían realizado antes del diagnóstico de cáncer de endometrio.

En cuanto al grosor endometrial recogido en las pacientes que habían realizado un examen sonográfico previamente a la biopsia, en nuestras pacientes obtuvimos una media de 13.3mm, con unas medidas que oscilaban entre los 2 y los 27mm.

El grosor endometrial es una medida fundamental para la valoración de la

metrorragia postmenopáusicas. Existen múltiples trabajos sobre el grosor del endometrio y la metrorragia postmenopáusicas con resultados dispares. En algunos de ellos, la patología maligna presenta grosores significativamente superiores a la patología benigna (57,58) , aunque otros autores discrepan con estas diferencias (79).

En nuestro estudio, el grosor endometrial, en la ecografía previa al diagnóstico de cáncer o “estándar”, muestra una media que podría clasificarse como endometrio “ecográficamente engrosado”, si bien es verdad que para una gran parte de estas pacientes, esta ecografía transvaginal que no fue de estadiaje y antes del diagnóstico se hizo en un periodo de tiempo corto previo al diagnóstico de cáncer de endometrio.

Esto podría aclarar que solamente un 14,3% tuvieron un grosor endometrial por debajo de los puntos de corte en el que la mayoría de autores establece que hay menor riesgo para la malignidad (80), que la bibliografía sitúa en torno a los 5mm. y así se recoge en la Oncoguía para el Cáncer de Endometrio que editó la SEGO en el 2010 (1).

3.2 Ecografía de estadiaje prequirúrgico. Parámetros Objetivos.

Como prueba complementaria para el estadiaje prequirúrgico, a todas las pacientes se les realiza en nuestro medio por protocolo una ecografía transvaginal enfocada a la determinación del grado de invasión del cáncer. Se trata de una ecografía que trata de recoger una serie de parámetros ,ya descritos previamente en la metodología de esta tesis y que son de naturaleza, tanto objetivos (en el caso de medidas estándar) como subjetivos (nivel de vascularización, presencia de interfase, etc....) (81,82,83).

3.2.1 Grosor endometrial

Una de las medidas objetivas que se recogen y que es de suma importancia para el correcto estadiaje , es el grosor endometrial (84,85,86). En nuestro estudio encontramos que esta medición tenía en nuestra muestra de pacientes una media de 16,7mm., oscilando en límites que iban desde 1mm. , hasta un máximo de 51mm.

Cuando analizamos las pacientes con carcinomas en estadios avanzados, encontramos en ellas una media de grosor de 22mm, lo que supuso una diferencia con respecto al global del estudio. La misma medida tomada en pacientes en estadio precoz (IA), arrojó una media sensiblemente menor de 13,9mm. Estas diferencias entre ambos grupos se obtuvieron con una significación estadística de p igual a 0,003.

Esto hace suponer que los tumores más agresivos o que hayan avanzado más con el tiempo, son tumores con mayor grosor endometrial que los que son de menor grado o en estadios más precoces, todo ello se ve reflejado en varios trabajos (85,86,87).

Un razonamiento valorable para estos resultados, es el que los cánceres que tienen una historia natural “más prolongada”, han estado más tiempo desarrollando su crecimiento y por tanto presentan grosores mayores, de la misma manera, los cánceres más agresivos presentan crecimientos más rápidos y por tanto grosores mayores. Sin embargo como anécdota, señalaremos que en una paciente en la que se determinó un grosor endometrial muy pequeño (1mm) resultó finalmente un carcinoma papilar seroso, con la agresividad que este tipo de carcinoma implica.

3.2.2 Miometrio libre de tumor

Otra de las medidas que algunos autores (53,88) valoran en la literatura, es el miometrio libre de tumor, cuya metodología para su obtención es relativamente sencilla tal y como se ha explicado previamente. La importancia de esta medición radica, en que para muchos autores está relacionado con el grado de infiltración tumoral (89,90). Sin embargo no son muchos los estudios que usan este método objetivo dentro de la clasificación del cáncer endometrial. En el trabajo de Alcázar (90), éste realiza las medidas gracias a la ecografía tridimensional, de modo que primero estima el grosor del miometrio, y después el del miometrio libre de tumor hasta la serosa.

Según sus resultados, las pacientes afectas de cánceres de alto grado histológico y los de estadio invasor, presentarían grosores miometriales significativamente menores, por tanto, a mayor infiltración menor distancia del tumor a la serosa.

En nuestro estudio, al hacer el análisis de esta medida dentro del grupo de pacientes, encontramos que la media de miometrio libre se situó en 17.6mm, con variaciones que oscilaban entre los 2 y los 42mm.

En un estudio de Alcázar (89), se determinó un punto de corte de 9 mm para la predicción de invasión del tumor.

En nuestro caso, analizando las pacientes cuyo estadio final fue de cáncer en estadio avanzado, encontramos que, la media para la medida del miometrio libre de tumor, era prácticamente la misma que en el grupo general no encontrando diferencias significativas. Hay que destacar que en este estudio las medidas estaban realizadas en dos dimensiones por lo que

habría que considerar si se pueden comparar ambos estudios en este aspecto.

3.2.3 Ratio diámetro tumoral/diámetro antero posterior uterino

Relacionada con estas medidas, varios autores determinan la relación existente entre el diámetro tumoral y la medida uterina antero-posterior, (37,65) en este sentido se considera que con una relación mayor de 0,5 se definiría como un rasgo relacionado con la infiltración del cáncer.

En nuestro trabajo, la mediana de este “ratio”, cuyo valor se aconsejó como más representativo que la media, se situó en 0,41. Analizando pormenorizadamente los casos en los que el carcinoma se diagnosticó en la histología definitiva como avanzado, encontramos que la mediana se localizó en 0,55 lo que coincidiría con la literatura descrita.

Cuando aislamos los casos finalmente diagnosticados como estadios precoces (IA), éstos arrojaron un valor para la mediana en esta medida de 0,34. La comparación se obtuvo con una significación estadística de p igual a 0,034. Podemos afirmar que los resultados respaldan lo anteriormente descrito.

3.2.4 Índice de resistencia

Otra de las mediciones objetivas que incluimos dentro de nuestros análisis fue la determinación del índice de resistencia del tumor (IR), obtenido con la herramienta Doppler. Decidimos incluirlo dado que entra dentro de las escalas diagnósticas para la determinación de malignidad en el caso de las masas ováricas establecidas por el grupo de trabajo I.O.T.A. (91), y que

hoy en día es una herramienta básica para el manejo de patología anexial en ginecología.

El índice de resistencia se encuentra disminuido en vasos cuya formación se ha establecido de manera precipitada, como en el caso de la neovascularización que podemos objetivar en la enfermedad inflamatoria pélvica y en algunas fases del ciclo folicular. Las tumoraciones de carácter más agresivo suelen estar relacionadas con un crecimiento rápido y también con la formación precipitada de formaciones vasculares que faciliten su crecimiento (79,80).

El crecimiento tumoral y su persistencia dependen de la vascularización del tumor (92,93,94,95,96). Utilizando diversas técnicas in vivo, se pueden conocer los requerimientos vasculares y metabólicos de un tumor. Aunque las relaciones entre vascularización y metabolismo son complejas, los requerimientos metabólicos se comportan generalmente de manera paralela a las alteraciones hemodinámicas tumorales. El balance entre los dos parámetros es un indicador de la probabilidad de progresión y respuesta del tratamiento (97). Estas relaciones se han estudiado, entre otros, en el cáncer de mama. Las pacientes que tenían tumores con flujos sanguíneos o índices de actividad metabólica elevados o estables durante el tratamiento quimioterápico neoadyuvante presentaron mayor recurrencia y mortalidad que las pacientes con tumores que presentaban descensos de los mismos (98).

En nuestro caso tratamos de medir los IR de los vasos, obteniendo una mediana de 0,4 para el grupo de estudio. Para los casos en los que el cáncer de endometrio fue catalogado por los patólogos como invasivo obtuvimos la misma mediana (0,4). Asimismo, se recogió la misma mediana para las

pacientes diagnosticadas como estadio IA. Ante estos hallazgos no podemos determinar que sea una media predictiva de la agresividad del tumor en este trabajo, ya que la p no fue significativa con un valor de 0,514.

En este sentido la literatura no ha encontrado en la patología endometrial un valor tangible hacia esta medida (99), y la percepción subjetiva en los foros especializados es que se debe reseñar únicamente a nivel descriptivo.

3.2.5 Velocidad máxima del vaso

Estudiando otras características de la vascularización tumoral, incluimos para su análisis la velocidad máxima en sístole del vaso tumoral (Vel max),

Hay muy pocos estudios que se hayan referido específicamente a la determinación de esta medición en el carcinoma de endometrio, sin embargo, puede ser un marcador indirecto en cuanto a la resistencia del vaso y por tanto, al igual que el IR del proceso neofornativo vascular. De esa manera, se podría inferir que los vasos con mayor resistencia darán velocidades de flujo menores, por el contrario, los vasos que ofrezcan menor resistencia al flujo debido a su rápida formación, permitirán un paso más rápido a través de los mismos .

En nuestra serie encontramos una mediana para esta medida en el grupo de 11cm/seg. Cuando establecimos la medición en el subgrupo de pacientes en las que el cáncer se diagnosticó como invasor, la mediana se situó en 15,5

cm/seg. Sin embargo cuando analizamos los casos establecidos como no invasivos en la anatomía patológica final, la mediana de la Vel max. se situó en 10 cm/seg., lo que supone velocidades menores. Esta comparación arrojó un valor de p de 0,005 lo que confirmó su significación estadística.

3.2.5. Distancia a cérvix

La utilidad de la ecografía como herramienta diagnóstica a la hora de dictaminar la presencia o no de afectación del estroma cervical en el cáncer de endometrio ha sido motivo de varios estudios (86,100) .

Sin embargo, hay muy pocas publicaciones pormenorizando el uso de ultrasonido para evaluar la invasión cervical, pero los resultados son generalmente muy buenos , sobre todo cuando se basan en la evaluación subjetiva, con sensibilidades que van desde 77 hasta 93% y especificidades que van desde 85 a 99% (74,75,76).

A pesar de la constante mejora de nuestros conocimientos, no se ha sugerido ninguna técnica de medición para predecir la presencia de invasión cervical.

Otro escollo podría ser grandes tumores abombados hacia abajo en el canal cervical, imitando la invasión cervical. Estos casos a menudo se pueden descartar por el uso de una técnica de examen dinámico; mediante la evaluación de la presencia de un movimiento de deslizamiento del tumor sobre el orificio cervical interno, es posible diferenciar un tumor que esté abombado por el deslizamiento hacia abajo en el canal cervical de uno que es verdaderamente invasor. También se puede buscar vasos entrantes en el

tumor en el orificio cervical interno, lo que indicaría invasión del estroma cervical.

En este trabajo se recogieron las medidas de la distancia que existía entre el extremo más caudal de la tumoración y el inicio del endocérnix.

El resultado del grupo en general arrojó una mediana situada en 20mm, con una variabilidad que iba entre lo 0 y los 38mm. La desviación estándar de la media se situó en +/- 8,73mm.

Para analizar en profundidad el comportamiento de esta variable en los casos de afectación del estroma cervical, aislamos los casos que finalmente fueron diagnosticados como estadio II. En total obtuvimos 5 casos.

La variable de la distancia al cérnix dentro de este grupo presentó una media de 6,2 mm, con un intervalo de mediciones que oscilaron entre los 0 y los 16mm, y una desviación estándar de la media de +/- 6,64mm.

En cuanto al diagnóstico predicho por la ecografía en el estadiaje prequirúrgico, la imagen ecográfica los clasificó como estadio II en el 67% de los casos, el 33% restante fueron informados como IB.

Aunque la literatura anteriormente citada (51) , aboga por el diagnóstico subjetivo de la invasión del estroma cervical, los resultados de nuestras observaciones apuntan a que parámetros objetivos como la medición de la distancia al cérnix del extremo caudal de la lesión también pueden ser útiles para la determinación de estos estadios.

3.3 Análisis de los parámetros subjetivos obtenidos por ecografía

3.3.1 Ecogenicidad

Otra característica ecográfica que se informó como dato en la ecografía de estadiaje prequirúrgico fue la ecogenicidad del tumor (99,101).

La literatura (57) ha aportado varios estudios en los que siguiendo los criterios de la I.E.T.A (102)., se catalogaba el contenido endometrial como ecogénico o anecogénico en mayor o menor medida, de tal manera, que por lo que se ha aportado hasta ahora, los tumores más anecogénicos, tendrían mayor potencial de agresividad o malignidad, mientras que los más ecogénicos apuntarían hacia un carácter más benigno (99).

El aspecto ecográfico del tumor ,valorados mediante la ecogenicidad y una escala subjetiva , están asociados con el estadio tumoral, el grado histológico y el tamaño tumoral. Los tumores de alto grado tienen un aspecto menos ecogénico .

Las interpretaciones pueden deberse a la dificultad de igualar los diversos ajustes del ecógrafo, al solapamiento que se produce en los valores entre la patología benigna y maligna o a la variabilidad de cada paciente (complexión corporal, profundidad del tejido a estudiar o la composición de los tejidos). Además no hemos encontrado razones claras sobre la fisiopatología del tumor que condicionen una u otra característica.

En las pacientes que se analizaron encontramos que en un 37,3% de los casos se había descrito el tumor como ecogénico, y como anecogénico en el 61,4% restante.

Pormenorizando a las pacientes cuyo diagnóstico final fue carcinoma en estadio avanzado, encontramos que el parámetro estaba descrito como anecogénico en el 82,1% de las pacientes y ecogénico únicamente en el

14,3% de los casos.

En el subgrupo de cáncer en estadio precoz (IA), la ecogenicidad resultó ser anecogénica en el 50,9% de las pacientes y ecogénica en el 49,1%. Esta comparación resultó estadísticamente significativa con una p igual a 0,002. Todo ello respalda lo descrito por los autores de los estudios previos (57,101,102).

3.3.2 Miomas

La presencia de patología benigna se ha incluido como factor de confusión dentro de varios de los trabajos que se han publicado hasta la fecha (39,40,78).

Los miomas uterinos, también conocidos como leiomiomas o fibromiomas, son los tumores sólidos más frecuentes de la pelvis de la mujer (103). Derivan del miometrio y presentan una abundante matriz extracelular rodeados de una fina pseudocápsula de tejido conectivo y fibras musculares comprimidas.

Estrógenos y progesterona están relacionados con su desarrollo y crecimiento pero en la actualidad también las citoquinas y factores de crecimiento relacionados con la fibrosis y la angiogénesis parecen estar implicados.

Se estima que el 70% de las mujeres desarrollan miomas a lo largo de su vida, siendo máxima su incidencia en la quinta década de la vida (103).

Aunque frecuentemente asintomáticos, causan síntomas en el 25% de las

mujeres en edad fértil.

Estas formaciones dentro del miometrio uterino conforman estructura circulares con ecogenicidad a menudo refringente que puede interferir en la correcta visualización del miometrio. Además a menudo se encuentran calcificados por lo que esto aumenta el denominado “ruido” sonográfico lo que dificulta enormemente la correcta visualización del útero. Por otro lado, los miomas se encuentran en muchas ocasiones vascularizados, lo que también puede distorsionar la percepción de la vascularización intrínseca al tumor endometrial.

En el estudio se objetivó la presencia de miomas en un 20% de las pacientes estudiadas. Hay que reseñar que no se encontró ningún caso de adenomiosis ni otra patología benigna intra miometrial.

Debido al pequeño porcentaje en el grupo muestral no vimos razón para un grupo comparativo y el análisis de su presencia como sesgo que ya hemos reseñado en el capítulo de los resultados, lo pormenorizamos más adelante. De los miomas hallados, en casi un 59% se trataba de un único mioma, mientras que en el 41,1% restante se informó la presencia de dos o más miomas.

3.3.3 Vascularización intra-tumoral

Otro parámetro subjetivo estudiado dentro de nuestros casos mediante la ecografía transvaginal fue la presencia de vascularización intratumoral, captada con la herramienta ecográfica del Doppler color (104,105). Como se ha mencionado previamente la literatura aporta varios estudios (106,107,108,109) sobre la importancia de esta determinación con respecto a la capacidad para poder categorizar los distintos tipos de carcinoma de endometrio (110,111,112).

Las características de dicha vascularización en cuanto a localización y distribución dentro del tumor y del propio cuerpo uterino, fueron descritas tal y como se indica en los trabajos para el estudio de las masas anexiales dentro del grupo I.O.T.A (91).

De esta manera encontramos que dentro del grupo, en el 36% de los casos el tumor no presentaba vascularización alguna, en el 50,6% de los casos se reseñó una vascularización moderada y en el 13,3% de los casos se informó como vascularización muy abundante.

Analizando el grupo de cáncer de endometrio no invasivo, encontramos que en el 51% de las pacientes el tumor presentaba ausencia de vascularización, en el 43,7% la vascularización era moderada y en un 5,5% se reportó un vascularización muy abundante.

Por otro lado, en el grupo de pacientes cuyo estadio final fue de carcinoma avanzado (IB,II y III), se objetivó en el 7% una vascularización ausente, en el 65% una vascularización moderada, y el 29% presentó una vascularización muy abundante. Esta comparación entre ambos grupos arrojó una diferencia significativa con un valor de p menor de 0,001. Estos datos los podemos ver representados en la figura (). Nuestros resultados corroboran los hallazgos reseñados por la literatura. (113,114,115)

Con el uso de la herramienta ecográfica Power Doppler que nos aporta una información más detallada debido a la interpretación colorimétrica de los distintos flujos vasculares dentro de la tumoración, y con los criterios establecidos previamente encontramos las siguientes características en cuanto al patrón vascular dentro de nuestras pacientes: el 33,7% no tuvieron captación del patrón vascular, el 50,7% presentaron dentro de la tumoración un vaso único o un área vascular muy delimitada. En el 15,7% de las pacientes la vascularización fue profusa sin poder delimitarse un

único área vascular. Estos resultados fueron similares a los aportados por el Doppler color y de nuevo afirman la literatura previa. (85,92).

4- Diagnóstico de la estadificación tumoral

El grado de infiltración del miometrio es el parámetro más importante para la planificación de la cirugía en la paciente con cáncer de endometrio, puesto que es un factor de riesgo demostrado para la existencia de metástasis ganglionar. Si no existe infiltración miometrial, el riesgo de enfermedad ganglionar es muy bajo. Pero en casos de infiltración profunda el riesgo de afectación ganglionar es elevado y es un criterio, entre otros, de linfadenectomía pélvica (116).

El estadiaje preoperatorio es especialmente importante en mujeres con riesgo quirúrgico elevado, como edad muy avanzada, enfermedades de base severas u obesidad extrema, en las que el tiempo operatorio puede estar limitado. Como hemos visto tanto en nuestros resultados como en la literatura, la mayoría de las pacientes diagnosticadas de esta enfermedad poseen estas características de riesgo.

Según las guías de actuación clínica, existen varias pruebas diagnósticas

para analizar la invasión miometrial (117,118), entre ellas las técnicas de imagen tienen un peso importante, pero existen controversias respecto al mejor método diagnóstico (119) .

El propósito de este estudio fue analizar el diagnóstico prequirúrgico de la infiltración profunda del miometrio y comparar estos resultados con la resonancia magnética, técnica habitualmente utilizada en nuestra actividad clínica diaria en el preoperatorio de las pacientes con diagnóstico de cáncer de endometrio, y que sigue considerándose la prueba principal de imagen según las guías clínicas (1,120,121).

4.1. Concordancia de la ecografía con el diagnóstico

Analizando nuestras pacientes, obtuvimos que la ecografía diagnosticó correctamente los casos de estadios precoces en un 83,6% de los casos. Cuando el estadiaje prequirúrgico fue de estadio IB, ese fue el diagnóstico definitivo de la paciente en el 82,4%. En los casos en los que la ecografía informó que se trataba de un cáncer invasor avanzado (II y III), el acierto con el estadio final supuso el 72,7%. Esta comparación que fue estadísticamente significativa con un valor de p menor de 0,001, aportó un valor para el índice Kappa de concordancia de 0,657.

En cualquier estudio de investigación una cuestión clave es la fiabilidad de los procedimientos de medida empleados (122). Como señala Fleiss (123) en el contexto de los estudios clínicos, ni el más elegante de los diseños sería capaz de paliar el daño causado por un sistema de medida poco fiable.

Tradicionalmente se ha reconocido una fuente importante de error de medida en la variabilidad entre observadores. Consecuentemente, un objetivo de los estudios de fiabilidad debe consistir en estimar el grado de dicha variabilidad.

El índice kappa representa una aportación en esta dirección, básicamente mediante la incorporación en su fórmula de una corrección que excluye la concordancia debida exclusivamente al azar. Como se ha reseñado previamente un índice Kappa de 0 supone concordancia totalmente atribuida al azar, mientras que un valor de 1 supondría una muy buena coherencia entre las pruebas, a partir de 0,5 se considera que las dos pruebas son análogas de manera bastante aceptable (122).

Teniendo en cuenta lo anterior podríamos considerar que la ecografía coincide de manera bastante aceptable con el diagnóstico definitivo de la histología en la estadificación del cáncer de endometrio. Todo esto nos lleva a corroborar todo los trabajos publicados hasta ahora, algunos desde hace tiempo (124).

4.2. Concordancia de la resonancia con el diagnóstico

En este trabajo pudimos comprobar en cuanto a la comparativa de la resonancia magnética con el diagnóstico final en la pieza quirúrgica los siguientes resultados. En el diagnóstico del estadio IA, la resonancia estableció el verdadero diagnóstico en el 89,1% de los casos. En cuanto a los estadios IB el acierto supuso el 47,1% de lo esperado. Cuando la RM dictaminó que el estadio del tumor era de carcinoma avanzado (estadios II y III) , en un 72,7% de los casos esto supuso el diagnóstico final.

Toda esta comparativa resultó ser estadísticamente significativa, con un valor de p menor de 0,001 y un índice Kappa que se estableció en 0,553, que como se ha dicho previamente podemos considerar de moderadamente bueno (Tabla 4).

La comparación de los kappas de ambas pruebas no evidenció una diferencia estadísticamente significativa, con un valor de p igual a 0,302.

Estos resultados tanto en la ecografía como en el caso de la resonancia difieren levemente con lo descritos por otros autores (125) . En el estudio se Savelli (125) y colaboradores, atribuyen valores de Kappa algo mayores que los obtenidos en nuestro caso. En el caso de la ecografía el índice Kappa que obtiene en su análisis es de 0,672, por otro lado el obtenido para la resonancia fue de 0,643.

La diferencia en cuanto a la resonancia pudiera ser debido al mayor número de casos, o quizás a la dedicación específica de los radiólogos que informaban las resonancias, en nuestro centro no existen radiólogos asignados en exclusiva al diagnóstico en ginecología.

4.3. Concordancia entre ambas pruebas de imagen

Cuando analizamos la coincidencia que ocurría entre ambas pruebas diagnósticas, obtuvimos los siguientes resultados.

Cuando la ecografía informaba de un estadio IA, la resonancia daba el mismo diagnóstico en el 90% de los casos. En los casos en los que el diagnóstico prequirúrgico arrojado por la ecografía fue de estadio IB, la resonancia estuvo de acuerdo con el mismo diagnóstico en un 32%. La

ecografía y la resonancia establecieron el mismo diagnóstico de estadificación en los casos de carcinoma II y III en el 75% de estos casos.

Todo este análisis establece un valor para kappa entre ambas pruebas de imagen de 0,442, lo que establece menor coincidencia entre ambas pruebas que en los cotejos anteriores.

No hemos encontrado en la literatura demasiadas referencias en cuanto a la comparación de estos índices para ambas pruebas diagnósticas, a priori llama la atención que ambas pruebas sean bastante “coherentes” con el resultado final, y sin embargo entre ellas no establezcan un grado de acuerdo mayor. Sin embargo, se podría extrapolar que viendo los porcentajes de concordancia entre ambas en los casos de estadios precoces (IA), las dos técnicas de imagen si son análogas en cuanto al momento de descartar la enfermedad avanzada y la planificación de un tratamiento menos agresivo.

5. Análisis de fallos y aciertos en ambas pruebas diagnósticas

5.1 Fallo de ambas pruebas

Dentro del estudio de los diferentes resultados, nos pareció interesante el análisis pormenorizado de lo que sucedía cuando ninguna de las dos pruebas establecía el verdadero diagnóstico final.

En el trabajo encontramos que dentro de estas pacientes a las que no se le había realizado una predicción correcta, la mayoría (60%) se trataron finalmente de carcinomas de endometrio en estadio IB. El resto se repartieron prácticamente en las mismas proporciones entre los distintos estadios.

El estadio IB del cáncer de endometrio es el que infiltra de manera mayor o igual al 50% del espesor endometrial, de tal manera que podría catalogarse de un grado de cáncer con características de invasión precoz.

La invasión miometrial es un factor pronóstico independiente y se ha visto que está directamente relacionado con el riesgo de recurrencia (Salvesen 2013) (126), que la enfermedad metastásica es responsable del 90% de la mortalidad por cáncer (127) y que hay una necesidad evidente de encontrar un marcador que pronostique el riesgo de recurrencia en las pacientes con estadios tumorales tempranos (128).

El diagnóstico de este estadio implica la importancia de un posterior tratamiento quirúrgico más agresivo que implique la linfadenectomía aortocava con la subsiguiente morbilidad para la paciente.

La dificultad del diagnóstico tanto para la ecografía como para la resonancia puede radicar en intentar establecer una traducción en la imagen de la rotura de la barrera entre endometrio y miometrio (78,89,129).

Este fenómeno puede tener una explicación. Los tumores que alcanzan un gran tamaño son más difíciles de clasificar por la distensión producida. Estos cánceres de endometrio adelgazan el miometrio, dejándolo en muchos casos en muy pocos milímetros. En estas ocasiones es muy complicado poder trazar el nivel de infiltración y decidir si llega o no al 50% de su espesor. Otros autores también han descrito estas dificultades en tumores muy voluminosos (108).

5.2. Análisis de los errores en ecografía

5.2.1 Presencia de Miomas

Dado que varios autores mencionan la posibilidad de un posible error en el diagnóstico cuando existe la presencia de miomas (57), se planteó el análisis de cómo la presencia de este tipo de patología benigna podía influir en el diagnóstico ecográfico.

Analizamos los casos en los que la ecografía fallaba en el diagnóstico, y la prueba considerada como patrón oro, la resonancia daba el diagnóstico exacto para el estadiaje final. Se vio que en los casos en los que esto sucedía, en el 60%, no se había objetivado la presencia de miomas, sin embargo si que existían miomas en el 40% restantes.

Cuando estudiamos únicamente los casos en los que se había informado sobre la presencia de miomas durante el diagnóstico ecográfico, la ecografía obtuvo un 89% de aciertos en los casos en los que se trató de un estadio IA, por otro lado los aciertos disminuyeron únicamente a un 20% cuando el diagnóstico final fue de estadio IB. Todos los casos en estadios II y III que tenían patología benigna fueron diagnosticados correctamente. Esta comparación fue estadísticamente significativa ($p=0,002$). También se obtuvo un índice kappa para la concordancia de la ecografía con el diagnóstico final en los casos en los que existían miomas de 0,47, el cual es sensiblemente menor que el obtenido para la ecografía en general.

Volvemos a plantearnos la tesitura de la dificultad que puede suponer el dictaminar el grado de invasión del miometrio, que ya de por sí implica suma dificultad, la cual puede ser potenciada por la presencia de miomas, que produzcan sombras acústicas e interfieran en la correcta visualización del miometrio.

Aunque descrito en la literatura, no se observan diferencias significativas en cuanto a la presencia de miomas uterinos o adenomiosis, aunque sí que existe una tendencia que podría ser significativa al aumentar el tamaño de la muestra. Para Berretta (130) estas patologías hacen que la definición de la invasión miometrial sea menos sensible (92,93). Lo mismo opina Alcázar, ya que para este autor los miomas son una fuente de falsos positivos (53). Para Arko, en cambio, un útero miomatoso no interfiere con el diagnóstico de la invasión (131).

En nuestro estudio analizando que factores podían actuar como distorsión en el diagnóstico ecográfico, a la hora de calcular la sensibilidad de la ecografía para establecer el diagnóstico no obtuvimos diferencias significativas a la hora de poder diferenciar mediante ecografía tumores no invasivos de los invasivos, con una p para esta comparativa de 0,437.

A pesar de los resultados descritos, subjetivamente, esta patología benigna sí interfiere, en ocasiones, durante la valoración de la ecografía. Aunque los resultados en cuanto a disminuir la capacidad diagnóstica de la ecografía en presencia de miomas no hayan sido significativos en nuestro estudio ($p=0,437$), la disminución del índice de concordancia entre la ecografía y el diagnóstico final nos orientan a ello.

5.2.2 Otros factores que pueden alterar la capacidad diagnóstica de la ecografía

Estudiando los parámetros que podían interferir en el diagnóstico ecográfico, encontramos que algunos influían en cuanto a la capacidad de la ecografía para predecir cuando un tumor era no invasivo de cuando lo era. En nuestro caso la distancia antero posterior uterina y la distancia de cérvix a fondo y el diámetro transversal uterino, establecieron diferencias para los diagnósticos ecográficos. Esta comparación aportó un valor de p

de 0,012 en el caso de la distancia antero-posterior , de 0,003 en cuanto a la distancia del cérvix al fondo uterino y menor de 0,001 en el caso del diámetro transversal del útero. Otros autores, sin embargo no encontraron dicha significación en estos parámetros (130). Este hallazgo sugiere que úteros más voluminosos, como por ejemplo los de las multíparas podrían interferir en la capacidad diagnóstica de la ecografía.

Otro parámetro que obtuvo significación en cuanto a la diferencia en la capacidad para el diagnóstico ecográfico fue la velocidad máxima de flujo sistólico del vaso intratumoral. No encontramos descripción en la literatura sobre si este dato ha podido ser factor de confusión para otros autores. Sin embargo, teniendo en cuenta que se trata de una medición relacionada con la neovascularización tumoral, podíamos inferir que, tumores muy vascularizados implicarían mayor error en el diagnóstico, como en el caso de tumores que a pesar de tener vascularización objetivable, no son invasivos y se sobreestimarían. De la misma manera quizás tumores muy agresivos y de avance rápido, se infra diagnosticarían, debido a sus vasos serían menos abundantes debido a las áreas de necrosis (51,53,107).

Relacionado con todo lo anterior, en nuestros hallazgos se estableció la presencia de vascularización y sus características como variable a tener en cuenta en la confusión del diagnóstico por ultrasonidos, encontramos diferencias en el error diagnóstico con una p menor de 0,001. Esta misma significación estadística fue la que aportó la estimación de la localización de manera precisa con el Power Doppler.

Al igual que hemos mencionado anteriormente la justificación vendría avalada por la distorsión de tumores muy vascularizados pero confinados a la mitad interna del miometrio, y en el caso de tumores agresivos cuya

vascularización se encuentra necrotizada. Coincidimos de nuevo con los mismos autores en esta apreciación .

Por otro lado, encontramos que la presencia o no de interfase tumor-miometrio también supuso un sesgo para el diagnóstico ecográfico dentro de nuestras pacientes, esta comparación arrojó un valor de p menor de 0,001. Dado que se trata de un parámetro subjetivo, podemos interpretar que sirvió de confusión a la hora de infra estimar tumores en los que si se objetivaba dicha línea, pero que la delgadez del miometrio no dejaba dictaminar que se invadía más del 50% de éste. También pudieron existir casos en los que la línea no fuera visible pero aún así el tumor no invadiese los límites del estadio IA.

La ecogenicidad supuso con una significación de p igual a 0,002 una variable que influyó a la hora del acierto o fallo del diagnóstico prequirúrgico ecográfico, como hemos señalado, podría estar justificado con que algunos tumores ecogénicos fuesen en realidad de estadio avanzado porque su crecimiento rápido no hubiese dado tiempo a que las características sonográficas del tejido tomasen el aspecto anecogénico que suele ser más característico de los estadios más avanzados.

Del mismo modo encontramos que el grosor endometrial también influyó en el error ecográfico con una estimación para p menor de 0,001.

La justificación pudiera encontrarse en que los tumores que alcanzan un gran tamaño son más difíciles de clasificar por la distensión producida. Estos cánceres de endometrio adelgazan el miometrio, dejándolo en muchos casos en muy pocos milímetros. En estas ocasiones es muy complicado poder trazar el nivel de infiltración y decidir si llega o no al 50% de su espesor, tal y como hemos visto anteriormente en la interpretación de la interfase. Otros autores también han descrito estas

dificultades en tumores muy voluminosos (108).

La misma defensa atribuimos a el hecho de haber encontrado otro factor de confusión para la ecografía en la medición del ratio miometrio/tumor. En nuestras pacientes, esta medición facilitó el error en la ecografía, obteniendo para esta comparación un valor de p menor de 0,001. De nuevo el tamaño tumoral influye de manera perceptible a la hora de errar en el diagnóstico debido a la dificultad que implica en la visualización miometrial.

La obesidad es otra causa descrita en la literatura como limitante de la buena resolución ecográfica (108). El exceso de grasa, tanto subcutánea como intra-abdominal, atenúa la señal de los ultrasonidos por la absorción, la reflexión, la reverberación y la dispersión de las ondas (132). La obesidad puede afectar a la calidad de la imagen y la resolución por esta mayor atenuación del ultrasonido. La grasa absorbe mucha energía acústica, de modo que el ultrasonido pierde más energía al atravesar las estructuras de una mujer obesa que de una mujer delgada (133).

Sin embargo, en nuestro trabajo no encontramos que el índice de masa corporal supusiese una variable que contribuyera en el error del estadiaje prequirúrgico ya que dicha comparación no resultó estadísticamente significativa para nuestro grupo, a pesar que las características antropométricas de nuestras pacientes eran similares a las de otros autores para los que el IMC si fue un factor que contribuyó al error diagnóstico (134).

5.2.3 Aciertos en la ecografía y fallos en la resonancia

En el estudio encontramos que de todos los casos analizados, en un 15,7%, la ecografía había coincidido con el diagnóstico final y sin embargo, la resonancia había errado en la estadificación prequirúrgica.

Dentro de estos casos encontramos que el 38,5% se trató de estadíos IA y en el 46,2% fueron IB. El 15,4% se trató de estadíos avanzados. Sin embargo el fallo de la ecografía con acierto de la resonancia se produce en un 12%, de ellos la mayor parte (80%) se trata de estadíos IA. Todo parece orientar hacia la semejanza en cuanto a aciertos y errores en estadíos precoces para ambas pruebas.

5.3 Análisis de los errores en la resonancia.

Al estudiar los parámetros que podrían influir en el error de la resonancia obtuvimos, que al igual que en la ecografía, los diámetros uterinos influían en la distorsión diagnóstica, esto fue comprobado con significación estadística en la distancia antero-posterior uterina, la distancia del cérvix al fondo uterino y la distancia transversa.

Tal y como reseñamos para el acaso de la ecografía, la influencia de las dimensiones uterinas también repercute en una técnica de imagen como es la resonancia donde a pesar de la óptima calidad de las imágenes, mayores volúmenes uterinos pueden implicar límites menos definidos (135).

De la misma manera, también encontramos que la velocidad máxima del vaso influía en el error de la resonancia con una diferencia estadísticamente significativa. Al igual que describimos previamente en el caso de la ecografía, la vascularización del tumor en su exceso o defecto implica dificultades en el estadiaje para esta técnica de imagen. Del mismo modo también se encontró dicha influencia para el error para el resto de variables de vascularización intratumoral obtenidas mediante el Doppler.

Destacaremos que la presencia de miomas no influyó en los errores diagnósticos de la resonancia, lo que choca con lo que se podría predecir, aunque en el caso de la resonancia la técnica en si pudiera obviar estos sesgos.

Llama la atención el que, aunque muchos de los parámetros influyen en ambas pruebas de imagen a la hora de inducir a errores en el diagnóstico, los valores de p para determinar la significación estadística, son algo más altos en general, lo que pudiera justificarse porque estas variables ejerzan más influencia a la hora de provocar el error en el caso de la resonancia.

6. Sensibilidad y especificidad de ambas pruebas diagnósticas

Resulta obvio que lo ideal sería trabajar con pruebas diagnósticas de alta sensibilidad y especificidad (136), pero esto no siempre es posible. En general, las pruebas de screening deben ser de alta sensibilidad para poder captar a todos los enfermos. Una prueba muy sensible será especialmente adecuada en aquellos casos en los que el no diagnosticar la enfermedad

puede resultar fatal para los enfermos, como ocurre con enfermedades peligrosas pero tratables.

Por otra parte, la especificidad se refiere, a la probabilidad de que un sujeto sano sea clasificado adecuadamente. En general, las pruebas confirmatorias del diagnóstico deben ser de alta especificidad, para evitar falsos positivos. Los test de alta especificidad son necesarios en enfermedades graves pero sin tratamiento disponible que las haga curables, cuando exista gran interés por conocer la ausencia de enfermedad o cuando diagnosticar a un paciente de un mal que realmente no padece pueda acarrear graves consecuencias.

Es sumamente importante el saber valorar la validez y seguridad de las diferentes pruebas diagnósticas con el fin de seleccionar la más adecuada en cada momento. La sensibilidad, la especificidad y los valores predictivos son los criterios tradicionalmente utilizados para valorar la capacidad predictiva de un test (134) .Los estudios de evaluación de test diagnósticos son el instrumento adecuado para obtener esta información.

Los datos que obtuvimos en cuanto a estos valores para ambas pruebas y en cuanto a sus respectivo valores predictivos son los siguientes.

6.1 Sensibilidad , especificidad y valores predictivos de la ecografía

Para poder estudiar la características de ambas pruebas diagnósticas por separado, partimos de la premisa de considerar la capacidad que tenía cada una de ellas de diagnosticar los estadios más precoces (IA) que se beneficiarían de un tratamiento menos agresivo y con menos morbilidad asociada.

En este sentido, la sensibilidad que obtuvimos para la ecografía fue del 84% para la capacidad de detección de mujeres que no presentan infiltración miometrial profunda y que, por tanto, no precisan una cirugía más amplia con linfadenectomía. La especificidad fue del 86%, de detección de mujeres que van a precisar, por el nivel de infiltración, un tratamiento más complejo. El valor predictivo positivo fue del 92%, mientras que el negativo se situó en el 73%.

Los valores predictivos nos permiten conocer la probabilidad de que el paciente presente o no la enfermedad según sea positivo o negativo el resultado de la prueba. Dado el diseño de nuestro estudio podemos utilizar estos parámetros. Los valores predictivos dependen de la prevalencia de la enfermedad en la población de origen. Esto supone un problema en los estudios de casos y controles en los que los datos provienen de dos muestras de sujetos. En cambio, los estudios transversales con una única muestra de sujetos, como es nuestro caso, permiten estimar tanto la sensibilidad y especificidad, como los valores predictivos (137).

Comparando estos resultados con los de otros autores (138), Savelli y su equipo aportan valores de sensibilidad y especificidad parecidos a los nuestros (84 y 83% respectivamente) (125), en el caso de los valores predictivos hay algunas diferencias pero se trata aún así de valores similares (VPP 79%, VPN 88%).

Alcázar en 2015 (139) realiza un exhaustivo meta análisis en el que comparando 24 estudios encuentra una enorme heterogeneidad en cuanto a los valores de sensibilidad y especificidad de los distintos estudios para el diagnóstico mediante ecografía transvaginal. Tal es el caso que para la sensibilidad existía una variabilidad que iba desde un 60% (140), hasta un 100% (141). En cuanto a la sensibilidad de la prueba las oscilaciones se definían entre un 42% (De Smet 2006) (142) y un 94% (Alcázar 2009)

(53). Evidentemente nuestros resultados entran dentro de los límites de los autores analizados, sin embargo consideramos que son valores en un rango a los estudios de mayor peso metodológico, a pesar de no contar con una serie tan amplia de pacientes. En el artículo de Alcázar se encontró que el rendimiento diagnóstico global de la ecografía en la detección profunda de la invasión miometrial en mujeres con cáncer de endometrio dio una sensibilidad combinada del 82% y la especificidad agrupada de 81%, lo que se aproxima mucho a lo aportado en esta tesis.

Por otro lado, la principal fortaleza del estudio de Alcázar es que, no se había realizado ningún meta-análisis anterior sobre el mismo tema. Al igual que en otros meta-análisis, hay algunas limitaciones. Idealmente, para comparar el rendimiento diagnóstico de los diferentes enfoques para evaluar la eficacia diagnóstica de la prueba, los estudios deben aplicarse en el mismo grupo de pacientes. Esto se ha hecho en solamente dos trabajos de los analizados (58,141) (Van Holbsbeke y De Smet). En el análisis de los datos reportados en estos estudios, se observó que las técnicas de medición objetiva no eran superiores a evaluación subjetiva.

Una posible explicación de esta gran heterogeneidad es la baja reproducibilidad de los métodos. Sin embargo, Eriksson (129) ha estimado recientemente la reproducibilidad de los parámetros subjetivos en la evaluación de la invasión miometrial en los 53 casos de carcinoma de endometrio, utilizando videoclips que se estudiaban a posteriori.

6.2 Sensibilidad , especificidad y valores predictivos de la resonancia

El resultado para el cálculo de los valores de sensibilidad para la RM fue del 91%, para la capacidad de detección de esta técnica de imagen, de mujeres que no tenían infiltración endometrial y por tanto no precisaban tratamientos agresivos. El valor para el porcentaje en que la prueba podría detectar los casos de cáncer más agresivos (especificidad) fue del 68% para la RM. El valor predictivo positivo obtenido fue del 85%, mientras que el valor predictivo negativo fue del 79% o posibilidad de la resonancia diagnostique un estadio avanzado cuando la paciente tiene realmente ese estadio.

Existen muchos artículos publicados sobre el tema con amplia variabilidad entre los valores obtenidos. La capacidad diagnóstica de la prueba se encuentra entre el 83 y 92% . La sensibilidad llega a ser del 100% en algunos trabajos, mientras que en otros baja hasta el 40%, aunque en la mayoría de los casos están entre el 80-90%. Lo mismo sucede con la especificidad que se encuentra entre el 57-100%, aunque los valores más comunes se sitúan entre el 85-95% (143,144). Comparativamente estos resultados concuerdan con los obtenidos en nuestro trabajo.

La RM tiene una gran resolución de contraste y la capacidad de presentar las imágenes en múltiples planos (81,145). Otra ventaja de la RM es su capacidad para estudiar los ganglios linfáticos, aunque de modo limitado. La presencia de necrosis central tiene un alto valor predictivo en la detección de metástasis ganglionares. En ganglios sin necrosis, el criterio usado es el tamaño, al igual que en la tomografía.

Los ganglios aumentados de tamaño son considerados sospechosos, aunque con frecuentes falsos positivos (109).

La RM está restringida en el diagnóstico inicial del cáncer de endometrio. No puede diferenciar entre el carcinoma y otras causas de engrosamiento endometrial. Por ello sólo debe ser utilizada después de la confirmación histológica (Barwick et al.) (143) .

Por otro lado la resonancia magnética es una técnica con un coste elevado y que no se encuentra disponible en todos los centros, por lo que no es accesible, por ejemplo ,en hospitales que no sean referencia dentro de las áreas de salud.

6.3. Características de la ecografía y de la resonancia, comparación entre ambas.

Los resultados obtenidos con cada una de las pruebas son semejantes. La sensibilidad y el valor predictivo negativo son algo superiores para la RM, mientras que la especificidad y el valor predictivo positivo lo son en la ecografía.

Los resultados de un meta análisis publicado en 1999 por Kinkel (124) señalan a la RM con contraste como la mejor técnica diagnóstica, superior a la ecografía. Más de un década después, los resultados de este artículo son discutibles, ya que los estudios incluidos son de los años 1987 a 1995. Pasados muchos años desde la publicación de estos trabajos, la mejora

técnica de los ecógrafos actuales, y con ello la calidad de la imagen, ha perfeccionado el diagnóstico de la infiltración miometrial.

Los trabajos aparecidos en los últimos años, con mayores tamaños de la muestra e implementando mejores ecógrafos y algoritmos diagnósticos, están en consonancia con nuestros resultados.

Yahata (146), en un estudio realizado en 177 mujeres, comprobó que la capacidad diagnóstica de la ecografía transvaginal y la RM son comparables respecto al diagnóstico prequirúrgico de la infiltración profunda del miometrio (86,9% y 84%, respectivamente).

Para Savelli (125), en un trabajo prospectivo de 2008, la ecografía transvaginal en manos expertas ofrece una buena rentabilidad diagnóstica y la resonancia magnética debe ser utilizada, por sus altos costes, únicamente en los casos en los que con la ecografía se obtengan imágenes de mala calidad. Los resultados de sensibilidad, especificidad, VPP, VPN y valor global de la prueba para la ecografía transvaginal son 84, 83, 79, 88 y 84% respectivamente, mientras que los de la RM son 84, 81, 77, 87 y 82% respectivamente.

En otro estudio prospectivo en 2009, que incluía 64 mujeres, Ozdemir no encontró tampoco diferencias en la capacidad diagnóstica global entre la ecografía transvaginal y la resonancia magnética (55).

En manos expertas, la ecografía transvaginal puede ser una muy eficiente prueba diagnóstica, por ello la Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia (SEGO), y dentro de ella su sección de Ecografía Ginecológica y obstétrica (SESEGO) (147), ha instaurado un sistema formativo homologado para la formación de especialistas y futuros especialistas en Ginecología y Obstetricia, en el campo de los ultrasonidos. Este sistema formativo consta de niveles, siendo el nivel III el más básico en cuanto a manejo ecográfico y el nivel IV restringido a especialistas que se dedique a técnicas invasivas y en exclusiva a la ecografía. Consideramos que en un

hospital donde se manejen casos de ginecología oncológica, los especialistas que se dediquen al manejo de las imágenes diagnósticas deben de tener cierto nivel de aprendizaje que les permita ser el apoyo a la toma de decisiones terapéuticas.

Los últimos trabajos publicados y el nuestro, muestran que los avances técnicos han igualado la capacidad diagnóstica de la ecografía transvaginal con la RM, siendo ambas técnicas igual de eficaces.

La resonancia permite obtener imágenes de gran resolución, con el uso de contraste endovenoso y la posibilidad de estudios dinámicos que mejoran sensiblemente la capacidad diagnóstica (148,149,150,151).

La resonancia permite, además, obtener datos importantes del retro peritoneo y del abdomen que puede ayudar enormemente a planificar la cirugía (152). Sin embargo, además de ser una técnica muy costosa, depende de otro servicio distinto del clínico donde será evaluada y tratada la paciente con cáncer, por lo tanto no tiene la accesibilidad que tiene la ecografía. Depende además, de la experiencia del radiólogo y de lo familiarizado que esté tanto con la técnica como con el tipo de diagnóstico. Sin embargo, un especialista en radiodiagnóstico con experiencia en la patología endometrial y con un nivel de comunicación fluida con los especialistas clínicos, convierten a la prueba en una herramienta de gran valor médico.

6.3.1 Análisis de costes

Teniendo en cuenta la necesidad constante de utilizar de la manera más eficiente los recursos existentes es importante señalar el coste de cada una de las pruebas descritas y el tiempo empleado en cada una de ellas.

La ecografía es casi 10 veces más barata que la resonancia según los datos ofrecidos por el área de facturación del Hospital Universitario Central de Asturias. Estos datos sitúan el coste de la resonancia con difusión utilizada para la estadificación del cáncer de endometrio en 398 euros, sin embargo la ecografía transvaginal se valora en 39 euros y 30 céntimos.

Cada paciente precisa 4 veces menos tiempo para la exploración radiológica y el estudio de las imágenes es aproximadamente la mitad en la ecografía que en la resonancia.

Ya que, tal y como apunta la literatura ,y tras los resultados que hemos obtenido, las dos pruebas presentan una eficacia similar para el diagnóstico de infiltración profunda, la ecografía tiene una clara ventaja desde el punto de vista económico, siempre sin olvidar que hay limitaciones en ambas pruebas y que las dos pueden ser complementarias en el correcto manejo quirúrgico del cáncer de endometrio.

No hay muchos estudios respecto a los costes económicos de las pruebas de imagen en el cáncer de endometrio. Algunos artículos señalan el alto coste de la resonancia magnética pero sin datos objetivos (Savelli) (125). Hardesty (135), sin embargo, sí analiza el coste económico de la resonancia para la selección de pacientes que precisan linfadenectomía y lo compara con el estudio macroscópico intra operatorio del útero, basándose en datos económicos de finales de la década de 1990. El coste de la RM, utilizada para valorar la necesidad de realizar linfadenectomía, resultó un 1% menor que el coste de la valoración macroscópica del útero en el quirófano.

Un trabajo (153) compara los costes entre la RM, la tomografía y la

ecografía en la estadificación del cáncer de endometrio, basado en los baremos económicos de los seguros médicos de Estados Unidos del año 1999. La tomografía con contraste es desechada por su elevado coste (392 dólares) y peor capacidad diagnóstica. Para comparar las dos pruebas restantes los autores utilizan un complejo sistema de valoración basado en las características particulares de cada paciente, el estudio de las curvas ROC y el análisis Bayesiano, para conocer la probabilidad pretest y postest de la extensión de la enfermedad según el resultado de la prueba. De esta manera, en las pacientes con tumores grado I la estadificación puede basarse en la ecografía (225 dólares), mientras que la RM (626 dólares) no es coste-efectiva. En cambio, la RM sí es coste-efectiva en las pacientes con tumores grado III, especialmente cuando se prevean unos costes de la cirugía y de derivación al ginecólogo oncólogo elevados.

El diagnóstico prequirúrgico preciso mejora la atención a nuestras pacientes ya que permite informar a cada mujer de forma más precisa sobre la cirugía que se le va a realizar y, si fuera necesario, enviar a la mujer a un centro de referencia donde haya ginecólogos oncólogos con un nivel quirúrgico apropiado. Desde el punto de vista económico es importante disponer de una herramienta precisa para el diagnóstico preoperatorio que identifique a las candidatas para un tratamiento más amplio del cáncer de endometrio que requieran, por ejemplo, una linfadenectomía. Con una buena planificación se lograría una programación de quirófano más eficiente, incluyendo los tiempos de la linfadenectomía sólo en los casos indicados y no en todas las pacientes con un cáncer de endometrio.

7. Modelo de regresión y Modelo de predicción

La regresión logística es un grupo de técnicas estadísticas que tienen como objetivo comprobar hipótesis o relaciones causales cuando la variable dependiente es nominal (154). La regresión logística binaria se usa cuando la variable dependiente es una variable binaria, es decir, de solo dos categorías, también conocidas como dicotómica.

La regresión logística está basada en principios como los odd ratio y las probabilidades (155,156,157). Se basa en la idea que las variables independientes tratan de predecir la probabilidad que ocurra algo sobre la probabilidad que no ocurra.

Se usaron modelos de regresión logística binaria simple para estudiar la relación entre las distintas variables y el diagnóstico de carcinoma de endometrio en estadio precoz (IA). Posteriormente, se usó un modelo de regresión logística binaria múltiple para construir un modelo de predicción para el diagnóstico del estadio IA.

En un primer paso, se incluyeron todas las variables en el modelo y se seleccionó un criterio de inclusión por pasos hacia delante basado en la razón de verosimilitud. Obtuvimos que había significación estadística para la relación de las siguientes variables:

En cuanto al ratio entre el tumor y las dimensiones uterinas, encontramos que al aumentar este ratio en una unidad, la posibilidad de que la paciente tuviese un carcinoma no invasor era 11,5 veces menor. Todo ello entra en la lógica de que tumores mayores implican más riesgo de invasión tumoral.

Se encontró también el hecho de que la línea de interfase estuviese conservada, implicaba que el tumor tenía 5,14 veces más probabilidad de

no ser invasivo, lo que también coincide con lo referido en cuanto a lo que significa este parámetro.

De la misma manera se objetivó 5,14 veces más probabilidad de no ser un carcinoma invasor en las pacientes en las que el tumor se informaba como ecogénico, avalando lo descrito en la bibliografía sobre las características tumorales (IETA, Fischerova) (102,107,158,159).

En cuanto a la vascularización se obtuvo que la presencia de un único vaso en el tumor, elevaba las posibilidades de un estadio IA en 15,1 veces.

Para construir el modelo predictivo, estudiadas todas las variables, fueron incluidas únicamente la medida del diámetro transversal uterino y la distancia del cérvix al tumor, dado que, durante el proceso se perdían datos para el resto de variables analizadas. Aunque la curva ROC obtenida para estas dos variables con respecto al diagnóstico del estadio IA, y su consiguiente área bajo la curva, arrojaban una capacidad predictiva del modelo bastante buena (82%), se estableció una ecuación matemática reseñada en la figura x de los resultados.

Gracias a esta ecuación obtuvimos una capacidad predictiva para el modelo del 89% y encontramos que, con determinados puntos de corte para los valores de la ecuación podíamos llegar a una sensibilidad de 89,5% y una especificidad del 75%.

Algunos estudios han elaborado modelos de predicción para el diagnóstico del carácter invasivo del cáncer de endometrio (158,159). De Smet (142) en 2006, encuentra que en su modelo los hallazgos objetivos no superan a los subjetivos a la hora de predecir la invasión miometrial del cáncer (144). La sensibilidad y especificidad hallada con su estudio llega al 75 y 69% respectivamente, aunque su trabajo matemático conlleva distintos pasos al nuestro. Además, en su estudio separa a las pacientes en dos grupos, uno

conformado por estadíos IA y IB, y otro por estadíos superiores. Nosotros establecimos distinta inclusión, porque consideramos que a efectos terapéuticos y pronósticos, la separación debía hacerse entre invasivos y no invasivos, bien es verdad que cuando De Smet publicó su trabajo, la estadificación del carcinoma de endometrio era distinta, aunque el grado de invasión entre IA y IB se consideraba el mismo que en la actualización que realizó la FIGO en 2009 (8).

Van Holsbeke, en 2014 (58), publica un modelo matemático en el fueron incluidas ciento veinticinco pacientes en el conjunto del desarrollo y 211 se incluyeron en el conjunto de validación. El modelo "objetivo" incluía el estadio preoperatorio y el miometrio mínimo libre de tumor como variables. El modelo "subjetivo" incluía el estadio preoperatorio y la evaluación subjetiva de la invasión del miometrio. En la validación externa, el rendimiento de los nuevos modelos fue similar a la del conjunto. Sin embargo determinó que con una estrategia a dos pasos, se mejoraba el rendimiento del modelo. En conclusión, en base a su estudio demostró que una estrategia de dos etapas que combina grado preoperatorio y modelos matemáticos basados en la ecografía puede ayudar a identificar el doble de las mujeres con cáncer de alto riesgo comparado con una estrategia basada en el grado preoperatoria solamente y puede mejorar la correcta clasificación de las pacientes.

Por otro lado en 2014 Dueholm , en un modelo de detección del cáncer de endometrio y no de estadiaje, combinó información obtenida en un examen de ultrasonido sin contraste con la obtenida con gel de sonografía de infusión (160). Los modelos construidos por Dueholm muestran un mejor comportamiento que cualquiera de los modelos publicados anteriormente y creados específicamente para las mujeres con sangrado posmenopáusico y de endometrios de espesor de 5 mm o mas (91,54). La principal novedad de

su estudio, sin embargo, es su creación de un score para el riesgo de cáncer de endometrio (REC). Los médicos generalmente prefieren las puntuaciones a modelos de regresión logística, ya que se consideran más fáciles de usar y de entender. La puntuación REC incluye nueve variables y puede tener un valor entre 0 y 9. En manos de Dueholm , esta puntuación tenían excelente capacidad diagnóstica (161).

Probablemente será la combinación del score diagnóstico con los modelos matemáticos de predicción de invasión endometrial, los que dictaminen que en un futuro podamos tener aplicaciones que calculen la posibilidad de cáncer de endometrio y su estadio , gracias a una aplicación en la que sólo tengamos que incluir las características ecográficas de la paciente tal y como podemos realizar ya hoy en día con el ADNEX construido (162) por el grupo IOTA para las masas anexiales.

8. Algoritmo para el estadiaje y tratamiento

Tras la publicación del estadiaje para el cáncer de endometrio por la FIGO en 2009, la manera de afrontar el tratamiento del cáncer de endometrio tuvo que cambiar y esto supuso un trasvase de esquemas para los especialistas en ginecología y obstetricia. Hasta entonces, la linfadenectomía parecía indispensable en el tratamiento de este tipo de cáncer. En los últimos años se ha comprobado que la cirugía agresiva aporta más morbilidad que beneficios y que esto no mejora el pronóstico ni las supervivencia de las pacientes (163,164,165).

Existen datos variables en la literatura sobre las complicaciones de la linfadenectomía pélvica, relacionados en muchos casos con la experiencia del cirujano (166,167,168,169,170,171). La complicación más frecuente es el linfocele sintomático, seguido de la trombosis venosa profunda, la lesión del uréter, vascular y nerviosa y el edema en miembros inferiores. Aún así esta técnica es bien tolerada (172,173,174). En una amplia serie de 1000 cánceres ginecológicos, que incluye casi 800 linfadenectomías pélvicas realizadas por laparoscopia, Querleu (168) describe un 4,9% de complicaciones tanto intra como postoperatorias, excluyendo el linfocele. Las lesiones vasculares, que afectan a las venas ilíacas externa e interna, arterias obturatriz y vesical superior, son las más frecuentes dentro del quirófano, pero suponen menos del 1% de los casos. Mucho menos frecuentes (menos del 0,5%) son las lesiones intestinales, ureterales y neurológicas, sobre todo del nervio obturador. Tras la cirugía, Querleu describe obstrucciones intestinales, hematomas sintomáticos, abscesos o compresión del uréter, pero en muy baja frecuencia. La complicación más frecuente es el linfocele sintomático, algunas veces infectado, que afecta casi al 6% de las mujeres y precisa en la mayoría de los casos de drenaje guiado con técnicas de imagen o quirúrgico. También se encuentran linfedemas supra púbcos e inguinales. Además, algunos autores describen en estas pacientes mayor tiempo de hospitalización y duración de la cirugía, y más pérdidas hemáticas (168). A pesar de la importancia de identificar a las mujeres candidatas a una linfadenectomía pélvica por presentar un tumor que infiltra el miometrio en profundidad, no podemos aumentar en exceso el número de falsos positivos. Estas pacientes estarían expuestas a un riesgo quirúrgico que, aunque bajo, no estaría justificado (175,176). Además aumentaríamos la presión en la asistencia quirúrgica, con procedimientos que requieren más especialización y más tiempo. Por ello es necesario utilizar una técnica diagnóstica que sea sensible, pero que

tenga también buena especificidad.

En esto parece que la ecografía transvaginal puede jugar un importante papel, como hemos visto a lo largo de ésta tesis, es una técnica barata, accesible, con un manejo relativamente fácil y que puede ser usado por el mismo equipo que diagnostica valora y trata a la paciente. Además es equiparable a la resonancia en estadios precoces, para discriminar pacientes que deberán ser manejadas desde un punto de vista más complejo quirúrgicamente.

En este sentido, parece lógico proponer un organigrama de trabajo que partiese del diagnóstico histológico del cáncer, y una vez diagnosticado, se valoraría a la paciente, como primer paso, con una ecografía transvaginal realizada por un especialista con cierta experiencia en esta patología endometrial.

Esta ecografía de estadiaje prequirúrgico, junto con la primera histología del tumor, establecería si se trata de un cáncer de bajo o de alto riesgo.

En el primer caso, se programaría una cirugía sin linfadenectomía , en la que se confirmaría el diagnóstico con el estudio intra operatorio del útero por parte de los patólogos, lo que dictaminaría la cirugía definitiva.

En el peor de los supuestos, si se considerara que el carcinoma de endometrio es de tipo invasor, se recurriría a la resonancia, la cual confirmaría el diagnóstico, en cuyo caso se programaría la cirugía pertinente , o en su caso la derivación a un centro de referencia en cirugía oncológica. Durante el acto quirúrgico se efectuaría la confirmación intra operatoria. Por el contrario, si la resonancia dictaminara que el riesgo de cáncer es bajo, se podría programar una cirugía menos agresiva, tras una confirmación intra operatoria de la infiltración del miometrio.

El tratamiento complementario, si este fuera necesario, vendría tras el estudio definitivo a posteriori de la pieza quirúrgica.

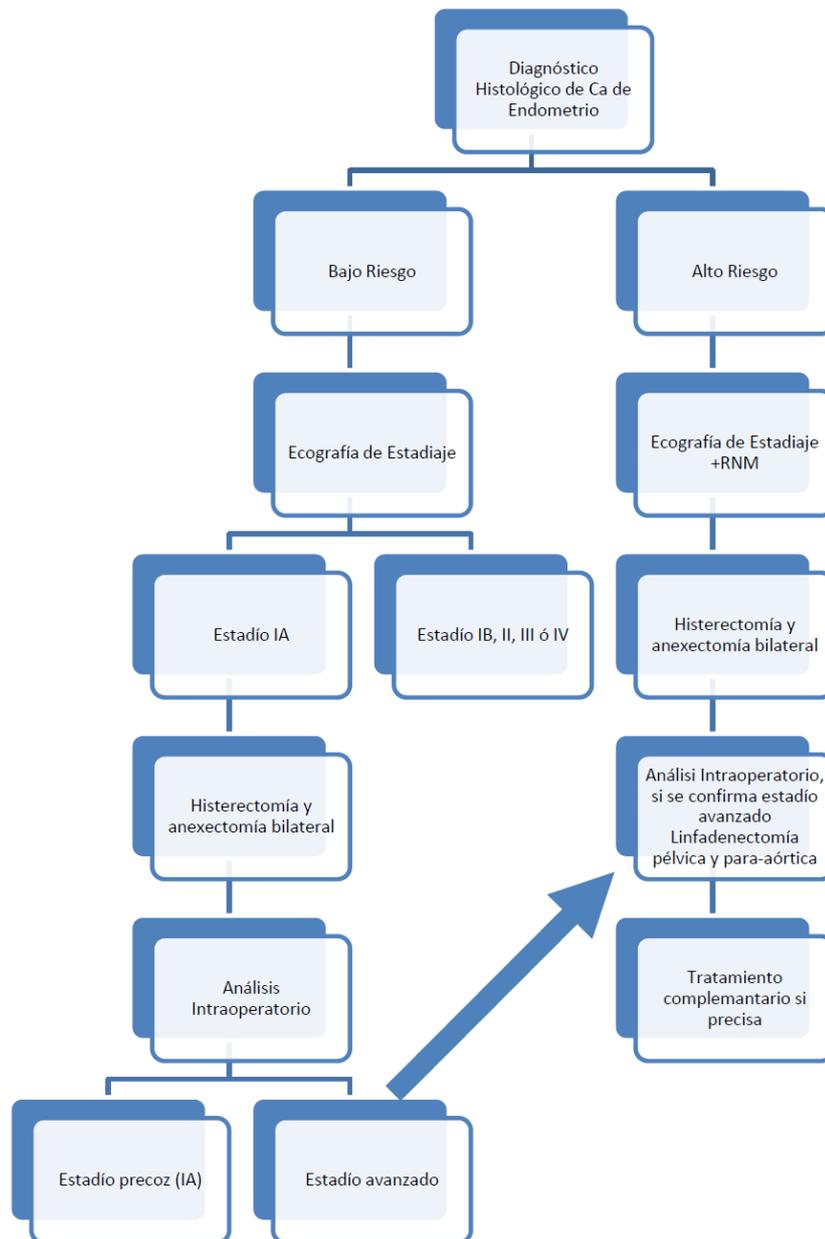


Figura 28 algoritmo para el manejo del carcinoma de endometrio.

La ventaja de ultrasonido sobre la RM, la tomografía y el PET-CT es que es éste más barato, más fácilmente disponible y consume menos tiempo. Desafortunadamente, la mayoría de los ginecólogos y oncólogos ginecológicos no parecen ser plenamente conscientes del potencial de la ecografía en ginecología oncológica. Esto debería de cambiar.

El diagnóstico prequirúrgico del carcinoma de endometrio es esencial para el manejo de esta patología que, a pesar de tener en general un buen pronóstico, tiene dentro de la patología oncológica, un peso muy importante.

La importancia de una correcta actuación, es que ésta, mejora la atención hacia las enfermas y nos permite mayor corrección a la hora de informarlas sobre su pronóstico y sobre las posibilidades para su tratamiento.

Por otro lado, desde el punto de vista de la gestión un correcto manejo de la estadificación pre quirúrgica implicaría una disminución de costes en las pruebas y una mayor eficiencia a la hora de la planificación de los tiempos quirúrgicos, programando cirugías más extensas en el tiempo y más laboriosas, únicamente en los casos realmente indicados.

En la labor de todos está el que los avances tecnológicos y científicos repercutan también en nuestras pacientes.

Conclusiones

CONCLUSIONES

1.- Los resultados diagnósticos de la resonancia magnética y los de la ecografía son similares, lo cual se avala mediante el análisis estadístico de los datos que aportan ambas pruebas. El análisis de concordancia representado por el índice Kappa con respecto al diagnóstico real o histológico, es similar para ambas técnicas de imagen y aunque no exista significación estadística, en el caso de la ecografía es algo mejor la coincidencia con el estadiaje final.

2.- Datos subjetivos como la ecogenicidad y la vascularización y datos objetivos como el grosor endometrial, la relación entre diámetros tumoral y uterino (ratio tumoral) y velocidad máxima de los vasos intra-tumorales, arrojan diferencias estadísticamente significativas entre los cánceres de endometrio en estadio precoz y los de estadio avanzado, sirviendo como marcadores ecográficos para clasificar pre-quirúrgicamente el estadio tumoral.

3.- La sensibilidad y especificidad y los valores predictivos de la ecografía transvaginal y de la resonancia magnética son similares y por tanto comparables como herramientas diagnósticas de imagen. En este sentido la ecografía es menos sensible que la resonancia a la hora de diagnosticar el estadio, pero más específica que ésta.

4.- Se puede determinar mediante un modelo matemático la capacidad predictiva de la ecografía y mediante una ecuación determinar si una paciente tiene más posibilidades de tener un carcinoma en estadio precoz. Así mismo, aplicando una ecuación matemática se puede obtener un punto

de corte por encima del cual , las pacientes no estarían en estadios avanzados con una alta sensibilidad.

5.-Según los resultados de nuestra muestra, la ecografía diagnostica menos casos de los estadios precoces y diagnostica más casos de los reales en los estadios IB. La resonancia diagnosticaría mayor número de casos en estadio precoz o IA de los reales y menos casos de los reales en los estadios IB. Estos datos no aportan significación debido al escaso número en cada grupo de fallos.

6.- Las pacientes con patología benigna asociada (miomas) pueden verse afectadas de un fallo en el diagnóstico, sobre todo en el caso de estadios IB donde la correcta visualización del miometrio es esencial, con una diferencia estadísticamente significativa. También se ha encontrado que la presencia de miomas disminuye levemente el índice Kappa de concordancia con respecto al estadio final.

7.-Puede considerarse la posibilidad de que la ecografía transvaginal sea la primera prueba de imagen a realizar tras el diagnóstico histológico del cáncer de endometrio, dado su bajo coste y efectividad.

8.-La ecografía transvaginal, es un método útil para la predicción del estadiaje prequirúrgico del cáncer de endometrio, gracias a la obtención mediante esta prueba de imagen, de una serie de parámetros tanto objetivos como subjetivos, recogidos del estudio ultrasonográfico vaginal bidimensional y de la herramienta angi Doppler, que ayudan a determinar el grado de invasión del miometrio y por tanto, el estadio del tumor.

Anexos

ANEXOS

TABLA PACIENTES DEL ESTUDIO

PACIENTE	EDAD	IMC	PARIDAD	MENARQUIA	MENOPAUSIA	DIAGNOSTICO RNM	DIAGNOSTICO ECO	TIPO HISTOLÓGICO	GRADO HISTOLÓGICO	ESTADIO DEFINITIVO
1	77	38,6	2	12	50	IA	III	ADENOCA PAPILAR SEROSO	G2	IIIA
2	69	35	0	10	48	IA	II	ADENOCA ENDOMETRIOIDE	G2	IIA
3	84	29	1	13	50	III	II	ADENOCA ENDOMETRIOIDE CON DIF ESCAMOSA	G2	IIC
4	69	25,7	3	11	45	IA	IA	ADENOCA ENDOMETRIOIDE	G3	IA
5	72	30,5	4	14	50	IIIA	IB	ADENOCA ENDOMETRIOIDE	G1	IB
6	80	28	3	13	46	IA	IB	ADENOCA ENDOMETRIOIDE	G1	IB
7	83	42,3	4	14	56	IA	IA	ADENOCA DE ENDOMETRIOIDE	G1	IA
8	64	32,4	3	15	47	IA	IA	ADENOCA ENDOMETRIOIDE	G1	IA
9	80	35,4	1	12	47	IA	IA	ADENOCA DE ENDOMETRIOIDE	G1	IA
10	66	31,25	6	12	50	IB	IA	ADENOCA ENDOMETRIOIDE	G1	IA
11	57	44,3	2	14	52	IA	IA	ADENOCA ENDOMETRIOIDE	G1	IA
12	53	22,2	1	14	49	IA	IB	ADENOCA ENDOMETRIOIDE	G1	IB
13	67	33	3	12	52	IA	IA	ADENOCA DE ENDOMETRIOIDE	G1	IA
14	50	19,5	1	12	50	II	II	ADENOCA ENDOMETRIOIDE	G2	IA

PACIENTE	EDAD	IMC	PARIDAD	MENARQUIA	MENOPAUSIA	DIAGNOSTICO RNM	DIAGNOSTICO ECO	TIPO HISTOLÓGICO	GRADO HISTOLÓGICO	ESTADIO DEFINITIVO
15	70	35,4	3	12	53	IA	IA	ADENOCA DE ENDOMETRIOIDE	G1	IA
16	63	35,5	2	12	53	IA	IA	ADENOCA ENDOMETRIOIDE	G3	IA
17	60	31,4	2	12	57	IA	IA	ADENOCA VILLOGLANDULAR	G1	IA
18	50	36	0	12	50	IA	IA	ADENOCA ENDOMETRIOIDE	G1	IA
19	56	24,4	1	10	51	IA	IA	ADENOCA DE ENDOMETRIOIDE	G1	IA
20	65	37,5	3	15	48	IA	IA	ADENOCA ENDOMETRIOIDE	G1	IA
21	78	33,7	1	12	50	IA	IA	ADENOCA ENDOMETRIOIDE	G2	IA
22	53	32	2	13	46	IA	IA	ADENOCA ENDOMETRIOIDE	G1	IA
23	58	23,6	0	11	53	IA	IA	ADENOCA ENDOMETRIOIDE	G1	IA
24	68	32	2	11	58	IA	IA	ADENOCA ENDOMETRIOIDE	G1	IA
25	81	28,8	2	16	45	IA	IA	ADENOCA ENDOMETRIOIDE	G1	IA
26	77	27,1	0	14	50	IA	IA	ADENOCA DE ENDOMETRIOIDE	G1	IA
27	69	29	2	13	50	IA	IB	ADENOCA ENDOMETRIOIDE	G1	IB
28	67	43,2	1	14	49	IA	IA	ADENOCA ENDOMETRIOIDE	G2	IA
29	67	24,1	2	15	52	IA	IA	ADENOCA ENDOMETRIOIDE	G2	IA
30	69	30	2	14	50	IA	IA	ADENOCA ENDOMETRIOIDE	G2	IA

PACIENTE	EDAD	IMC	PARIDAD	MENARQUIA	MENOPAUSIA	DIAGNOSTICO RNM	DIAGNOSTICO ECO	TIPO HISTOLÓGICO	GRADO HISTOLÓGICO	ESTADIO DEFINITIVO
31	48	42,8	2	11	48	IA	IA	ADENOCA DE ENDOMETRIOIDE	G1	IA
32	85	45,7	2	10	52	IA	IA	ADENOCA ENDOMETRIOIDE	G1	IA
33	77	26	3	11	52	IA	IA	ADENOCA ENDOMETRIOIDE	G1	IA
34	60	28	4	9	52	IB	IA	ADENOCA ENDOMETRIOIDE	G1	IA
35	66	32	3	13	54	IB	IB	ADENOCA ENDOMETRIOIDE	G2	IB
36	34	32,6	1	12	34	IA	IA	ADENOCA DE ENDOMETRIOIDE	G1	IA
37	69	33	3	14	56	IA	IA	ADENOCA ENDOMETRIOIDE	G1	IA
38	62	36	2	14	52	IB	IB	ADENOCA ENDOMETRIOIDE	G1	IB
39	76	26,5	2	11	52	II	II	ADENOCA PAPILAR SEROSO	G2	IIA
40	56	28,4	1	14	53	IA	IA	ADENOCA DE ENDOMETRIOIDE	G1	IA
41	77	24,2	2	14	50	IA	IA	ADENOCA DE ENDOMETRIOIDE	G1	IA
42	74	29,1	1	12	49	IA	IA	ADENOCA DE ENDOMETRIOIDE	G1	IA
43	60	48,2	1	13	50	IA	IA	ADENOCA ENDOMETRIOIDE	G1	IA
44	62	31,3	2	13	50	II	II	ADENOCA DE ENDOMETRIOIDE	G1	IIA
45	63	26,9	2	14	55	IA	IB	ADENOCA DE ENDOMETRIOIDE	G2	IB
46	60	24,5	1	12	42	IA	IA	ADENOCA ENDOMETRIO	G1	IA
47	57	27	3	13	47	III	IB	CARCINOSARCOMA DE	G3	IB

PACIENTE	EDAD	IMC	PARIDAD	MENARQUIA	MENOPAUSIA	DIAGNOSTICO RNM	DIAGNOSTICO ECO	TIPO HISTOLÓGICO	GRADO HISTOLÓGICO	ESTADIO DEFINITIVO
								ENDOMETRIO		
48	73	36,2	2	15	52	IA	IA	ADENOCA ENDOMETRIOIDE	G1	IB
49	53	38,8	3	13	53	IB	IA	ADENOCA DE ENDOMETRIOIDE	G1	IA
50	63	36,3	4	13	58	IB	IB	ADENOCA DE ENDOMETRIOIDE	G1	IB
51	57	26,6	2	12	52	IB	IB	ADENOCA ENDOMETRIOIDE	G1	IB
52	80	43,4	1	13	50	IB	IB	ADENOCA ENDOMETRIOIDE	G3	IB
53	74	29	2	11	52	IIIA	III	ADENOCA ENDOMETRIOIDE	G3	IIIA
54	71	29,1	2	11	50	IA	IA	ADENOCA DE ENDOMETRIOIDE	G1	IA
55	70	32,8	2	11	44	IB	IB	ADENOCA DE ENDOMETRIOIDE	G1	IB
56	64	25,4	2	12	55	IA	IA	ADENOCA ENDOMETRIOIDE	G2	IA
57	62	43,2	4	14	53	IA	IA	ADENOCA ENDOMETRIOIDE	G2	IA
58	53	23	2	11	52	IA	IA	ADENOCA DE ENDOMETRIOIDE	G2	IA
59	82	35	1	18	55	IA	IA	ADENOCA DE ENDOMETRIOIDE	G1	IA
60	65	38,6	3	11	60	IA	IA	ADENOCA ENDOMETRIOIDE	G1	IA
61	71	32,8	1	11	48	IA	IA	ADENOCA DE ENDOMETRIOIDE	G1	IA
62	51	25,7	1	14	45	IA	IA	ADENOCA DE ENDOMETRIOIDE	G1	IA
63	61	38,6	3	11	52	IA	IA	ADENOCA ENDOMETRIOIDE	G1	IA

PACIENTE	EDAD	IMC	PARIDAD	MENARQUIA	MENOPAUSIA	DIAGNOSTICO RNM	DIAGNOSTICO ECO	TIPO HISTOLÓGICO	GRADO HISTOLÓGICO	ESTADIO DEFINITIVO
								E		
64	45	30,8	0	9	45	IB	IA	ADENOCA ENDOMETRIOIDE	G2	IA
65	63	49,5	2	11	47	IIIC	III	ADENOCA PAPILAR SEROSO	G3	IIIA
66	76	32,5	2	15	49	IB	IB	ADENOCA ENDOMETRIOIDE	G2	IB
67	66	33,3	2	14	56	IA	IB	ADENOCA ENDOMETRIOIDE	G3	IB
68	68	32	0	13	55	IA	IA	ADENOCA DE ENDOMETRIOIDE	G1	IA
69	94	26,8	1	12	50	IA	IA	ADENOCA ENDOMETRIOIDE	G1	IA
70	85	22,8	0	12	50	IA	IB	ADENOCA ENDOMETRIOIDE	G3	IB
71	88	37,8	0	13	45	IIIA	III	ADENOCA DE ENDOMETRIOIDE	G2	IIIA
72	61	39	3	11	48	IA	IA	ADENOCA DE ENDOMETRIOIDE	G1	IA
73	70	39,3	0	11	50	IB	III	ADENOCA DE ENDOMETRIOIDE	G3	IIIB
74	73	35,1	4	15	50	II	IA	ADENOCA DE ENDOMETRIO NEUROENDOCRINO	G1	IA
75	48	33	2	11	48	IA	IA	ADENOCA DE ENDOMETRIOIDE	G1	IA
76	81	30,3	6	14	50	IA	IA	ADENOCA DE ENDOMETRIOIDE	G1	IA
77	67	24,8	2	12	52	IB	IB	ADENOCA DE ENDOMETRIOIDE	G1	IB
78	61	32	2	13	49	IA	IA	ADENOCA DE ENDOMETRIOIDE	G1	IA

PACIENTE	EDAD	IMC	PARIDAD	MENARQUIA	MENOPAUSIA	DIAGNOSTICO RNM	DIAGNOSTICO ECO	TIPO HISTOLÓGICO	GRADO HISTOLÓGICO	ESTADIO DEFINITIVO
79	81	36	7	15	51	IA	IA	ADENOCA DE ENDOMETRIOIDE	G1	IA
80	61	24,5	1	11	47	IA	IA	ADENOCA DE ENDOMETRIO IAG1	G1	IA
81	65	32,8	1	12	52	II	II	ADENOCA DE ENDOMETRIOIDE	G2	IIA
82	62	32,4	1	12	48	IA	IA	ADENOCA DE ENDOMETRIOIDE	G1	IA
83	79	26,7	2	13	50	IA	IB	ADENOCA ENDOMETRIOIDE	G1	IB

PLANTILLA DE RECOGIDA DE DATOS

**ESTADIFICACIÓN ECOGRÁFICA PREQUIRÚRGICA DEL CA
DE ENDOMETRIO**

NOMBRE:

Nº HISTORIA:

EDAD:

CASO Nº

PESO:

TALLA:

PARIDAD:

MENARQUIA:

MENOPAUSIA:

FECHA BIOPSIA:

INFORME BIOPSIA:

ESTADIAJE SEGÚN RESONANCIA:

ESTADIFICACIÓN ECOGRÁFICA PREQUIRÚRGICA DEL CA DE ENDOMETRIO

ÚLTIMA ECOGRAFÍA PREVIA A BIOPSIA (FECHA):

GROSOR ENDOMETRIAL:

MEDIDAS UTERINAS:

ECO DOPPLER:

TENÍA SÍNTOMAS EN ÚLTIMA ECO (SI/NO):

ECOGRAFÍA TRAS BIOPSIA

FECHA:

LONGITUD CERVIX-CUELLO UTERINOS:

GROSOR ENDOMETRIAL:

DISTANCIA CARA ANT-POST UTERINAS:

MIOMETRIO LIBRE:

RATIO TUMOR/DISTANCIA AP UTERINAS:

INTERFASE ENDOMETRIO MIOMETRIO (SI/NO):

ECOGENICIDAD AREA TUMORAL. ECOGENICA/ANECOGENICA

PRESENCIA DE MIOMAS (SI/NO):

NUMERO:

DIAMETRO:

PATRÓN VASCULAR (MARCAR CON X): AUSENTE MÍNIMO MODERADO ALTO

PUNTUACION EN POWER DOPPLER (MARCAR CON X):

1.-NO VASOS

2.-VASO UNICO

3.-MULTIPLES VASOS EN UN AREA

4.-MULTIPLES VASOS MULTIFOCALES

INDICE DE RESISTENCIA (IR):

VELOCIDAD MAXIMA DE LA ONDA:

ESTADIO HISTOLÓGICO:

Bibliografía

Bibliografía

1. SEGO. Oncoguía del Cáncer de Endometrio; 2010.
2. Jemal A, Siegel R, Ward. Cancer statistics. *CA Cancer J Clin.*2008;58: 71-96.
3. Ferlay J Parkin DM. Estimates of cancer incidence and mortality in Europe in 2008. *Eur J Cancer.* 2010;46: 765-81.
4. Oliver KE. Racial disparities in histopathologic characteristics of uterine cancer. *Gynecol Oncol.* 2011; 123: 76-81.
5. Society of Gynecologic Oncology Clinical Practice Committee. Endometrial cancer: A review and current management strategies: Part I. 2014;134.
6. Siegel R. Cancer Statistics 2013. *Cancer J Clin.* 2013; (1) 63: 11-30.
7. Jick H, Walker AM, Rothman KJ The epidemic of endometrial cancer: a commentary. *Am J Public Health.*1980;70: 264-267.
8. FIGO Committee on gynecologic oncology. Revised FIGO staging system for cancers of the vulva, cervix, endometrium. *Int J Gynaecol Obstet.* 2009; 105: p. 103-104.
9. Fearnley EJ, Marquart L, Spurdle AB, Weinstein P, Webb PM, ; Australian Ovarian Cancer Study Group and Australian National Endometrial Cancer Study Group. Polycystic ovary syndrome increases the risk of endometrial cancer in women aged less than 50 years: an Australian case-control study. *Cancer Causes Control.* 2010;21: 2303-2308.
10. Soliman PT . Association between adiponectin, insulin resistance, and endometrial cancer. *Cancer.* 2006; (11)106: 2376-2381.
11. American College of Obstetricians and Gynecologists Committee on Gynecologic Practice. ACOG committee opinion. No. 336: Tamoxifen and uterine cancer. *BJOG.* 2007;107: 1475-1478.
12. Fisher B, Costantino JP, Redmond CK, Fisher ER, Wickerham DL, Cronin WM. Endometrial cancer in tamoxifen-treated breast cancer patients: findings from the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project (NSABP). *J Natl Cancer Inst.*1994; (7)86: 527-537.
13. Polin SA AS. The effect of tamoxifen on the genital tract. *Cancer Imaging.* 2008;8: 135-145.
14. Cohen I. Endometrial pathologies associated with postmenopausal tamoxifen treatment. *Gynecol Oncol.* 2004;94: 256-266.
15. Rosato V, Zucchetto A, Bosetti C, Dal Maso L, Montella M, Pelucchi C, Negri E, Franceschi S, La Vecchia C. . Metabolic syndrome and endometrial cancer risk. *Ann Oncol.* 2011; 22: 884-889.
16. Voskuil DW, Monninkhof EM, Elias SG, Vlems FA, van Leeuwen FE. Task Force Physical Activity and Cancer. Physical Activity and Endometrial Cancer Risk, a Systematic Review of

- Current Evidence. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2007;16: 639-648.
17. Renehan AG. Body-mass index and incidence of cancer: a systematic review and meta-analysis of prospective observational studies. *Lancet.* 2008; 371: 569-578.
 18. Hossain P, Kowar B, El Nahas M.. Obesity and diabetes in the developing world a growing challenge. *N Engl J Med.* 2007;356: 213-215.
 19. Soler M. Hypertension and hormone-related neoplasms in women. *Hypertension.* 1999; (2)34.
 20. Fleming ND, Lentz SD. Is older age a poor prognostic factor in stage I and II endometrioid endometrial adenocarcinoma?. *Gynecol Oncol.* 2011;120: 189-192.
 21. Gallup DG. Adenocarcinoma of the endometrium in women 40 years of age or younger. *Obstet Gynecol.* 1984; (3)64: 417-420.
 22. Kaaks R, Lukanova A, Kurzer MS. Obesity, endogenous hormones, and endometrial cancer risk: a synthetic review. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2002; 11: 1531-1543
 23. PT. S. Risk factors for young premenopausal women with endometrial cancer. *Obstet Gynecol.* 2005; (3)105: 575-580.
 24. McPherson CP. Reproductive factors and risk of endometrial cancer. The Iowa Women's Health Study.. *Am J Epidemiol.* 1996; (12)143: 1195-1202.
 25. Pike MC. Estrogen-progestin replacement therapy and endometrial cancer. *J Natl Cancer Inst.* 1997; (15)89: 1110-1116.
 26. Shapiro S et al. Risk of localized and widespread endometrial cancer in relation to recent and discontinued use of conjugated estrogens. 1985; (16)313:969-972.
 27. Zhou B. Cigarette smoking and the risk of endometrial cancer: a meta-analysis. *Am J Med.* 2008; (6)121: 501-508.
 28. Obermair A, Oulden DR, Young JP, Lindor NM, Baron JA, Newcomb P, Parry S, Hopper JL, Haile R, Jenkins MA, et al. Risk of endometrial cancer for women diagnosed with HNPCC-related colorectal carcinoma. *Int J Cancer.* 2010;127: 2678-2684.
 29. Lindor NM, Petersen GM, Hadley DW, Kinney AY, Miesfeldt S, Lu KH, Lynch P, Burke W, Press N. Recommendations for the care of individuals with an inherited predisposition to Lynch syndrome: a systematic review. *JAMA.* 2006; 296: 1507-1517.
 30. Manchanda R, Menon U, Michaelson-Cohen R, Beller U. Hereditary nonpolyposis colorectal cancer or Lynch syndrome: the gynaecological perspective.. *Curr Opin Obstet Gynecol.* 2009;21: 31-38.
 31. Zhou XP. Distinct PTEN mutational spectra in hereditary non-polyposis colon cancer syndrome-related endometrial carcinomas compared to sporadic microsatellite unstable tumors. *Hum Mol Genet.* 2002; (4)11: 445-450.
 32. Bonadona V. Cancer risks associated with germline mutations in MLH1, MSH2, and MSH6 genes in Lynch syndrome. *JAMA.* 2011; (22)305: 2304-2310.
 33. Eng C. PTEN: one gene, many syndromes. *Hum Mutat.* 2003; (3)22: 183-198.

34. Levine DA. Risk of endometrial carcinoma associated with BRCA mutation. *Gynecol Oncol.* 2011; 3(80): p. 395-398.
35. Altrabulsi B, Malpica A, Deavers MT, Bodurka DC, Broaddus R, Silva EG. Undifferentiated carcinoma of the endometrium. *Am J Surg Pathol.* 2005;(29): p. 1316-1321.
36. Engelsen IB, Akslen LA, Salvesen HB. Biologic markers in endometrial cancer treatment. *APMIS.* 2009;117: 693-707.
37. Banno K, Yanokura M, Kobayashi Y, Kawaguchi M, Nomura H, Hirasawa A, Susumu N, Aoki D. Endometrial cancer as a familial tumor: pathology and molecular carcinogenesis (review). *Curr Genomics.* 2009;10: 127-132.
38. Terada K, Mattson D, Goo D, Shimizu D . DNA aneuploidy is associated with increased mortality for stage I endometrial cancer. *Gynecol Oncol.* 2004; 95: 483-487.
39. Sturdee DW. Endometrial safety and bleeding with HRT: what's new? *Climacteric.* 2007;10:66-70.
40. Loverro G Bettocchi S, Cormio G, Nicolardi V, Greco P, Vimercati A, Selvaggi L. Transvaginal sonography and hysteroscopy in postmenopausal uterine bleeding. *Maturitas.* 1999;33: 139-144.
41. Opmeer BC, Van Doorn HC, Heintz AP, Burger CW, Bossuyt PM, Mol BW. Improving the existing diagnostic strategy by accounting for characteristics of the women in the diagnostic work up for postmenopausal bleeding. *BJOG.* 2007;114: 51-58.
42. Timmermans A. Endometrial thickness measurement for detecting endometrial cancer in women with postmenopausal bleeding: a systematic review and metaanalysis.I. *Obstet Gynecol.* 2010; (1)116: 160-167.
43. Clark TJ, Mann CH, Shah N, Khan KS, Song F, Gupta JK. . Accuracy of outpatient endometrial biopsy in the diagnosis of endometrial cancer: a systematic quantitative review. *BJOG.* ;109: 313-321.
44. Goldstein SR. Modern evaluation of the endometrium. *Obstet Gynecol.* 2010;116: 168-176.
45. Getpook C, Wattanakumtornkul S. Endometrial thickness screening in premenopausal women with abnormal uterine bleeding. *J Obstet Gynaecol Res.* 2006; 32: 588-592.
46. Dijkhuizen FP. The accuracy of endometrial sampling in the diagnosis of patients with endometrial carcinoma and hyperplasia: a meta-analysis.. *Cancer.* 2000; (8)89: 1765-1772.
47. Lee D.O. Prospective comparison of biopsy results of curetage and histeroscopy in postmenopausal uterine bleeding. *Obstet Gynaecol Res.* 2011.
48. Sagiv R, Sadan O, Boaz M, Dishy M, Schechter E, Golan A. A New Approach to Office Hysteroscopy Compared With Traditional Hysteroscopy. A Randomized Controlled Trial.. *Obstet Gynecol.* 2006;108: 387-392.
49. Sawicki W, Spiewankiewicz B, Stelmachów J, Cendrowski K. The value of ultrasonography in preoperative assessment of selected prognostic factors in endometrial cancer. *Eur J Gynaecol Oncol.* 2003;24: 293-298.

50. Antonsen SL, Jensen LN, Loft A, Berthelsen AK, Costa J, Tabor A, Qvist I, Hansen MR, et al. MRI,PET/CT and ultrasound in the preoperative staging of endometrial cancer - a multicenter prospective comparative study. *Gynecol Oncol.* 2013;128: 300-308.
51. Mascilini F, Testa AC, Van Holsbeke C, Ameye L, Timmerman D, Epstein E. Evaluating myometrial and cervical invasion in women with endometrial cancer: comparing subjective assessment with objective measurement techniques. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2013; 42: 353-358.
52. Karlsson B. The use of endovaginal ultrasound to diagnose invasion of endometrial. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 1992;2: 35-39.
53. Alcazar JL. Assessing myometrial infiltration by endometrial cancer: uterine virtual navigation with three dimensional US. *Radiology.* 2009;250: 776-786.
54. Valentin L. Ultrasound deserves to play a prominent role in the diagnosis and management of endometrial cancer. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2014; 43: 483-487.
55. Ozdemir S. Assessment of myometrial invasion in endometrial cancer by transvaginal sonography, Doppler ultrasonography, magnetic resonance imaging and frozen section. *Int J Gynecol Cancer.* 2009;19: 1085-1090.
56. Jantarsaengaram S. Three-dimensional ultrasound with volume contrast imaging for preoperative assessment of myometrial invasion and cervical involvement in women with endometrial cancer. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2014; 43: 569-574.
57. Fischerova D, Frühauf F, Zikan M, Pinkavova I, Kocián R, Dundr P, Nemejcova K, Dusek L, Cibula D. Factors affecting preoperative local staging of endometrial cancer. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2014;43: 575-585.
58. Van Holsbeke C, Ameye L, Testa AC, Mascilini F, Lindqvist P, Fischerova D, Frühauf F, Fransis S, de Jonge E, Timmerman D, Epstein E Development and external validation of (new) ultrasound based mathematical models for preoperative prediction of high-risk endometrial cancer. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2014;43: 586-595.
59. http://www.srcv.org/repo/static/public/jornadasDoppler/01-Principios_fisicos_y_tecnica.pdf.
60. López de Ullibarri Galparsoro I, Pita Fernández S. Medidas de concordancia: el índice Kappa. *Cad Aten Primaria.* 1999; 6: 169-171.
61. Comité de Expertos de la OMS sobre la obesidad. Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO consultation on obesity. WHO technical report series, 894. Ginebra (Suiza): Organización Mundial de la Salud; 2000.
62. K M. Lymphadenectomy for the management of endometrial cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010; 20(1).
63. Ferlay J, Shin HR, Bray F, Forman D, Mathers C, Parkin DM . Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008. *Int J Cancer.* 2010;; p. 2893-91.

64. Sonoda Y, Barakat RR. Screening and the prevention of gynecologic cancer: endometrial cancer. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2006;20: 363-377.
65. Calle EE, Rodriguez C, Walker-Thurmond K, Thun MJ. Overweight, obesity, and mortality from cancer in a prospectively studied cohort of U.S. adults. *N Engl J Med.* 2003; 348: 1625-1628.
66. Fader AN, Arriba LN, Frasure HE, von Gruenigen VE. Endometrial cancer and obesity: epidemiology, biomarkers, prevention and survivorship. *Gynecol Oncol.* 2009; 114: 121-127.
67. Von Gruenigen VE, Gil KM, Frasure HE, Jenison EL, Hopkins MP. The impact of obesity and age on quality of life in gynecologic surgery. *Am J Obstet Gynecol.* 2005; 193: 1639-1675.
68. Everett E, Tamimi H, Greer B, Swisher E, Paley P, Mandel L, Goff B. The effect of body mass index on clinical/pathologic features, surgical morbidity, and outcome in patients with endometrial cancer. *Gynecol Oncol.* 2003; 90: 150-157.
69. Beral V, Bull D, Reeves G; Million Women Study Collaborators. Endometrial cancer and hormone-replacement therapy in the Million Women Study. *Lancet.* 2005;365: 1543-1551.
70. Clarke BA, Gilks CB. Endometrial carcinoma: controversies in histopathological assessment of grade and tumour cell type. *J Clin Pathol.* 2010;63: 410-415.
71. Schemeler KM, Soliman PT, Sun CC, Slomovitz BM, Gershenson DM, Lu KH. Endometrial cancer in young, normal-weight women. *Gynecol Oncol.* 2005; 99: 388-392.
72. American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG practice bulletin, clinical management guidelines for obstetrician-gynecologists, number 65, August 2005: management of endometrial cancer. *Obstet Gynecol.* 2005;106: p. 413-425.
73. Amant F, Moerman P, Neven P, Timmerman D, Van Limbergen E, Vergote I. Endometrial Cancer. *Lancet.* 2005; 366: 491-550.
74. Clement P, Young RH. Non-endometrioid carcinomas of the uterine corpus: a review of their pathology with emphasis on recent advances and problematic aspects. *Adv Anat Pathol.* 2004;11: 117-145.
75. Lax SF, Kurman RJ, Pizer ES, Wu L, Ronnett BM. A Binary Architectural Grading System for Uterine Endometrial Endometrioid Carcinoma Has Superior Reproducibility Compared With FIGO Grading and Identifies Subsets of Advance-Stage Tumors With Favorable and Unfavorable Prognosis. *Am J Surg Pathol.* 2000;24: 1201-1208.
76. Benedetti Panici P. Systemic pelvic lymphadenectomy vs. no lymphadenectomy in early-stage endometrial cancer: randomized clinical trial. *J Natl Cancer Inst.* 2008;100: 1707-1716.
77. Sorosky JI. Endometrial cancer. *Obstet Gynecol.* 2012;120: 383-397.
78. Han SS, Lee SH, Kim DH, Kim JW, Park NH, Kang SB, Song Y. Evaluation of preoperative criteria used to predict lymph node metastasis in endometrial cancer. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2010;(89): 168-174.
79. Mercé LT, Alcázar JL, López C. Clinical usefulness of 3-dimensional sonography and power

- Doppler angiography for diagnosis of endometrial carcinoma. *J Ultrasound Med.* 2007;26: 1279-1287.
80. Karlsson B, Granberg S, Wikland M, Ylöstalo P, Torvid K, Marsal K, Valentin. Transvaginal ultrasonography of the endometrium in women with postmenopausal bleeding: a Nordic multicenter study. *Am J Obstet Gynecol.* 1995;172: 1488-1494.
81. Ortoft G, Dueholm M, Mathiesen O, Hansen ES, Lundorf E, Møller C, Marinovskij E, Petersen LK. . Preoperative staging of endometrial cancer using TVS, MRI, and hysteroscopy. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2013; 92: 536-545.
82. Kanat-Pektas M, Gungor T, Mollamahmutoglu L. The evaluation of endometrial tumors by transvaginal and Doppler ultrasonography. *Arch Gynecol Obstet.* 2008; 277: 495-509.
83. Odeh M, Vainerovsky I, Grinin V, Kais M, Ophir E, Bornstein J. Three-dimensional endometrial volume and 3-dimensional power Doppler analysis in predicting endometrial carcinoma and hyperplasia. *Gynecol Oncol.* 2007;106: 348-353.
84. Gruboeck K, urkovic D, Lawton F, Savvas M, Tailor A, Campbell S. The diagnostic value of endometrial thickness and volume measurements by three-dimensional ultrasound in patients with postmenopausal bleeding. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 1996;8: 272-276.
85. Galván R, Mercé L, Jurado M, Mínguez JA, López-García G, Alcázar JL. Three-dimensional power Doppler angiography in endometrial cancer: correlation with tumor characteristics. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2010;35: 723-729.
86. Köse G, Aka N, Api M. Preoperative assessment of myometrial invasion and cervical involvement of endometrial cancer by transvaginal ultrasonography. *Gynecol Obstet Invest.* 2003;56: 70-76.
87. Akbayir O, Corbacioglu A, Numanoglu C, Goksedef BP, Guraslan H, Akagunduz G, Sencan F. Combined use of preoperative transvaginal ultrasonography and intraoperative gross examination in the assessment of myometrial invasion in endometrial carcinoma. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2012;165: 284-288.
88. Lindauer J, Fowler JM, Manolitsas TP. Is there a prognostic difference between depth of myometrial invasion and the tumor-free distance from the uterine serosa in endometrial cancer?. *Gynecol Oncol.* 2003; 91: 547-551.
89. Alcázar JL, Pineda L, Martinez-Astorquiza Corral T, Orozco R, Utrilla-Layna J, Juez L, Jurado M. . Transvaginal/transrectal ultrasound for assessing myometrial invasion in endometrial cancer: a comparison of six different approaches. *J Gynecol Oncol.* 2015;26: 201-207.
90. Alcázar JL, Pineda L, Caparrós M, Utrilla-Layna J, Juez L, Mínguez JA, Jurado M.. Transvaginal/transrectal ultrasound for preoperative identification of high-risk cases in well- or moderately differentiated endometrioid carcinoma. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2016;47: 374-379.
91. Timmerman D, Valentin L, Bourne TH, Collins WP, Verrelst H, Vergote I; International Ovarian Tumor Analysis (IOTA) Group. Terms, definitions and measurements to describe the sonographic

- features of adnexal tumors: a consensus opinion from the International Ovarian Tumor Analysis (IOTA) Group. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2000; (5)16: 500-505.
92. Guidolin D, Marinaccio C, Tortorella C, Annese T, Ruggieri S, Finato N, Crivellato E, Ribatti D. Non-random spatial relationships between mast cells and microvessels in human endometrial carcinoma. *Clin Exp Med.* 2016; 17. [Epub ahead of print].
 93. Papa A, Zaccarelli , Caruso D, Vici P, Benedetti Panici P, Tomao F. Targeting angiogenesis in endometrial cancer - new agents for tailored treatments. *Expert Opin Investig Drugs.* 2016; (1)25: 31-49.
 94. Konerding MA, Malkusch W, Klapthor B, van Ackern C, Fait E, Hill SA, Parkins C, Chaplin DJ, Presta M, Denekamp J. Evidence for characteristic vascular patterns in solid tumours: quantitative studies using corrosion casts. *Br J Cancer.* 1999;80: 724-732.
 95. Rogers PA, Donoghue JF, Walter LM, Girling JE. Endometrial angiogenesis, vascular maturation, and lymphangiogenesis. *Reprod Sci.* 2009;16: 147-151.
 96. Horrée N, Van Diest PJ, van der Groep P, Sie-Go DM, Heintz AP. Hypoxia and angiogenesis in endometrioid endometrial carcinogenesis. *Cell Oncol.* 2007;29: 219-227.
 97. Miles KA, Williams RE. Warburg revisited: imaging tumour blood flow and metabolism. *Cancer Imaging.* 2008;8: 81-86.
 98. Dunnwald LK, Gralow JR, Ellis GK, Livingston RB, Linden HM, Specht JM, Doot RK, Lawton TJ, Barlow WE, Kurland BF, Schubert EK, Mankoff DA. Tumor metabolism and blood flow changes by positron emission tomography: relation to survival in patients treated with neoadjuvant chemotherapy for locally advanced breast cancer. *J Clin Oncol.* 2008;26: 4449-4457.
 99. El-Sharkawy M, El-Mazny A, Ramadan W, Hatem D, Abdel-Hafiz A, Hammam M, Nada A.. Three-dimensional ultrasonography and power Doppler for discrimination between benign and malignant endometrium in premenopausal women with abnormal uterine bleeding. *BMC Womens Health.* 2016;26: 16-18.
 100. Boente MP, Yordan Jr. EL, McIntosh DG, Grendys Jr, EC . Prognostic factors and long-term survival in endometrial adenocarcinoma with cervical involvement. *Gynecol Oncol.* 1993;51: 316-322.
 101. Epstein E, Van Holsbeke C, Mascilini F, Masback A, Kannisto P, Ameye L, Fischerova D et al. Gray-scale and color Doppler ultrasound characteristics of endometrial cancer in relation to stage, grade and tumor size. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2011; (5)38: 586-593.
 102. Leone FP, Timmerman D, Bourne T, Valentin L, Epstein E, Goldstein SR, Marret H, Parsons AK, Gull B, Istre O, Sepulveda W, Ferrazzi E, Van den Bosch T. Terms, definitions and measurements to describe the sonographic features of the endometrium and intrauterine lesions: a consensus opinion from the International Endometrial Tumor Analysis (IETA) group. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2010; (1)35: 103-112.

- 103.SEGO. Protocolo asistencial. Ginecología General Miomas uterinos.; 2015.
- 104.Buttram V. Uterine leiomyomata aetiology, symptomatology and management. *Prog Clin Biol Res.* 1986; 225: 275-296.
- 105.Hosny IA, Elghawabi HS, Mosaad MM . The Role of 2D, 3D ultrasound and color doppler in the diagnosis of benign and malignant endometrial lesions. *J Egypt Natl Canc Inst.* 2007;19: 275-281.
- 106.Alcázar JL, García-Manero M, Pombo I, Laparte C, Jurado M. Ecografía tridimensional en la evaluación de los tumores de ovario. *Rev Med Univ Navarra.* 2005; 49: 23-27.
- 107.Fischerova D. Ultrasound scanning of the pelvis and abdomen for staging of gynecological tumors: a review. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2011;38: 246-266.
- 108.Ascher SM, Reinhold C. Imaging of cancer of the endometrium. *Radiol Clin North Am.* 2002; (3)40: 563-576.
- 109.Manfredi R, Mirk P, Maresca G, Margariti PA, Testa A, Zannoni GF, Giordano D, Scambia G, Marano P. Local-regional staging of endometrial carcinoma: role of MR imaging in surgical planning. *Radiology.* 2004; (2)231: 372-378.
- 110.Alcázar JL, Castillo G, Mínguez JA, Galán MJ. Endometrial blood flow mapping using transvaginal power Doppler sonography in women with postmenopausal bleeding and thickened endometrium.. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2003; 21: 583-588.
- 111.Alcázar JL, Ajossa S, Floris S, Bargellini R, Gerada M, Guerriero S. Reproducibility of endometrial vascular patterns in endometrial disease as assessed by transvaginal power Doppler sonography in women with postmenopausal bleeding. *J Ultrasound Med.* 2006; 25: 159-163.
- 112.Suren A, Osmers R, Kuhn W. 3D Color Power Angio imaging: a new method to assess intracervical vascularization in benign and pathological conditions. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 1998; 11: 133-137.
- 113.Abulafia O, Triest WE, Sherer DM. Angiogenesis in malignancies of the female genital tract. *Gynecol Oncol.*1999; 72: 220-231.
- 114.Weston G, Rogers PA. Endometrial angiogenesis. *Baillieres Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.*2000 ; 14: 919-936.
- 115.Girling JE, Rogers PAW. Recent advances in endometrial angiogenesis research. *Angiogenesis.* 2005; 8: 89-99.
- 116.Mariani A, Webb MJ, Keeney GL, Haddock MG, Calori G, Podratz KC.. Low-risk corpus cancer: is lymphadenectomy or radiotherapy necessary? *Am J Obstet Gynecol.* 2000; 182: 1506-1519.
- 117.Valentin L. Imaging in gynecology. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2006; 20: 881-906.
- 118.Larson DM, Connor GP, Broste SK, Krawisz BR, Johnson KK. Prognostic significance of gross myometrial invasion with endometrial cancer. *Obstet Gynecol.* 1996;(88): p. 394-398.
- 119.Loubeyre P, Undurraga M, Bodmer A, Petignat P. Non-invasive modalities for predicting lymph node spread in early stage endometrial cancer? *Surg Oncol.* 2011;20: 102-108.

120. Greer B, Koh WJ, Abu-Rustum NR. Uterine neoplasms. In NCCN. Practice Guidelines in Oncology v. 1.; 2010.
121. Colombo N, Preti E, Landoni F, Carinelli S, Colombo A, Marini C, Sessa C, Group. EGW. Endometrial cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2013; 24: 33-38.
122. López de Ullibarri Galparsoro I. *Epidemiología Clínica y Bioestadística.* Cad Aten Primaria. 1999.
123. Fleiss JL. *The design and analysis of clinical experiments.* Nueva York: Wiley; 1986.
124. Kinkel K, Kaji Y, Yu KK, Segal MR, Lu Y, Powell CB, Hricak H. Radiologic staging in patients with endometrial cancer: a meta-analysis. *Radiology.* 1999;212: 711-718.
125. Savelli L, Ceccarini M, Ludovisi M, Fruscella E, De Iaco PA, Salizzoni E, Mabrouk M, Manfredi R, Testa AC, Ferrandina G. Preoperative local staging of endometrial cancer: transvaginal sonography vs. magnetic resonance imaging. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2008; 31: 560-566.
126. Salvesen HB, Werner HM, Krakstad C. Pathway in gynecologic malignancies, American Society of Clinical Oncology educational book. In ; 2013.
127. Gupta GP, Massagué J. Cancer metastasis: building a framework. *Cell.* 2006; (4)127: 679-695.
128. Alonso Alconada L. *Bases Moleculares del Carcinoma Endometrial:* Universidad Santiago de Compostela; 2014.
129. Erikson L, Lindqvist PG, Flöter Rådestad A, Dueholm M, Fischerova D, Franchi D, et al. Transvaginal ultrasound assessment of myometrial and cervical stromal invasion in women with endometrial cancer: Interobserver reproducibility among ultrasound experts and gynecologists. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2015;45: 476-482.
130. Berretta R. Preoperative transvaginal ultrasonography and intraoperative gross examination for assessing myometrial invasion by endometrial cancer. *J Ultrasound Med.* 2008;27: 349-355.
131. Arko D, Takac I. High frequency transvaginal ultrasonography in preoperative assessment of myometrial invasion in endometrial cancer. *J Ultrasound Med.* 2000;19: 639-643.
132. Weichert J, Hartge DR. Obstetrical sonography in obese women: a review. *J Clin Ultrasound.* 2011;39: 209-216.
133. Cerezo López E, Cano López JM, Escario Bajo F. Principios básicos físicos y técnicos de la ecografía diagnóstica. In *Cuadernos de Ecografía.* Madrid; 1996.
134. Gregorio Lopez González G. Aplicación diagnóstica de la ecografía tridimensional para el estadiaje prequirúrgico del cáncer de endometrio: Infiltración miometrial, volumen y vascularización endometriales: Universidad Complutense; 2012.
135. Hardesty LA, Sumkin JH, Hakim C, Johns C, Nath M. The ability of helical CT to preoperatively stage endometrial carcinoma. *AJR Am J Roentgenol.* 2001;176: 603-606.
136. Pita Fernández S, Pértegas Díaz S. Pruebas diagnósticas: Sensibilidad y especificidad. *Cad Aten Primaria.* 2003;10: 120-124.

137. Doménech J. Teoría y cálculo de probabilidades. Pruebas diagnósticas. Barcelona: Fundamentos de Diseño y Estadística; 2007.
138. Rodríguez-Trujillo, Martínez-Serrano MJ, Martínez-Roman S, Martí C, Buñesc L, Nicolau C. Preoperative assessment of myometrial invasion in endometrial cancer by 3D ultrasound and diffusion-weighted magnetic resonance imaging: a comparative study. *Int J Gynecol Cancer*. 2016 Julio; (6)26: 1105-1110.
139. Alcázar JL, Orozco R, Martínez-Astorquiza Corral T, Juez L, Utrilla-Layna J, Mínguez JA, Jurado M. Transvaginal ultrasound for preoperative assessment of myometrial invasion in patients with endometrial cancer: a systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2015; 46: 405-413.
140. Van Doorn HC, Van Der Zee AGJ, Peeters PHM, Kroeks MVAM, Van Eijkeren MA. Preoperative selection of patients with low-stage endometrial cancer at high risk of pelvic lymph node metastases. *Int J Gynecol Cancer*. 2002;12: 144-148.
141. Artner A. The value of ultrasound in preoperative assessment of the myometrial and cervical invasion in endometrial carcinoma. *Gynecol Oncol*. 1994;(54): p. 147-151.
142. De Smet F, De Brabanter J, Van den Bosch T, Pochet N, Amant F, Van Holsbeke C, Moerman P, De Moor B, Vergote I, Timmerman D. New models to predict depth of infiltration in endometrial carcinoma based on transvaginal sonography. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2006; 27: p. 664-671.
143. Barwick TD, Rockall AG, Barton DP, Sohaib SA. Imaging of endometrial adenocarcinoma. *Clin Radiol*. 2006; 61: 545-555.
144. Ortashi O, Jain S, Emmanuel O, Henry R, Wood A, Evans J. Evaluation of the sensitivity, specificity, positive and negative predictive values of preoperative magnetic resonance imaging for staging endometrial cancer. A prospective study of 100 cases at the Dorset Cancer Centre. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2008; 137: 232-235.
145. Saarelainen SK. The preoperative assessment of deep myometrial invasion by three-dimensional ultrasound versus MRI in endometrial carcinoma. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2012; 91: 983-990.
146. Yahata T, Aoki Y, Tanaka K. Prediction of myometrial invasion in patients with endometrial carcinoma: comparison of magnetic resonance imaging, transvaginal ultrasonography, and gross visual inspection. *Eur J Gynaecol Oncol*. 2007;28: 193-195.
147. SESEGO. <http://www.sego.es/secciones/ecografia>.
148. Smelka. MRI of the abdomen and pelvis. Wiley; 2016 :585-660.
149. Sanjuán A, Cobo T, Pahisa J. Preoperative and intraoperative assessment of myometrial invasion and histologic grade in endometrial cancer: role of magnetic resonance imaging and frozen section. *Int J Gynecol Cancer*. 2006;16: 385-390.
150. Manfredi R, Gui B, Maresca G, Fanfani F, Bonomo L. Endometrial cancer: magnetic resonance imaging. *Abdom Imaging*. 2005; 30: 626-636.

151. Shin KE, Park BK, Kim CK, Bae DS, Song SY, Kim B. MR staging accuracy for endometrial cancer based on the new FIGO stage. *Acta Radiol.* 2011;52: 818-824.
152. Andreano A , Rechichi G, Rebora P, Sironi S, Valsecchi MG, Galimberti S. MR diffusion imaging for preoperative staging of myometrial invasion in patients with endometrial cancer: a systematic review and meta-analysis. *Eur Radiol.* 2014; 24: 1327-1338.
153. Heller D, Hricak H. Cost-effectiveness of new technologies for staging endometrial cancer. *Eur Radiol.* 2000; 10: 381-385.
154. Luis Carlos Silva Ayçaguer L. Excursión a la regresión logística en ciencias de la salud. Madrid: Díaz de Santos; 1995.
155. Argimon Pallás JM, Jiménez Villa J. Métodos de investigación clínica y epidemiológica. 2nd ed. Barcelona: Harcourt; 2000.
156. Fletcher RH, Fletcher SW, Wagner EH. *Clinical epidemiology: the essentials.* 3rd ed. Baltimore: Williams and Wilkins; 1996.
157. Doménech J, Navarro JB. UD 1. El modelo de regresión logística. In *Regresión logística binaria, multinomial, de Poisson y binomial negativa.* Barcelona: In: Signo, ed.; 2007.
158. Weber G . Assessment of myometrial infiltration and preoperative staging by transvaginal ultrasound in patients with endometrial carcinoma. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 1995;6: 362-367.
159. Akbayir O, Corbacioglu A, Numanoglu C, Goksedef BP, Guraslan H, Akagunduz G, Sencan F. Combined use of preoperative transvaginal ultrasonography and intraoperative gross examination in the assessment of myometrial invasion in endometrial carcinoma. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2012;165: 284-288.
160. Dueholm M, Møller C, Rydbjerg S, Hansen ES, Ørtoft . An ultrasound algorithm for identification of endometrial cancer. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2014;43: 557-568.
161. Jaeschke R, Guyatt GH, Sackett DL. . Users' guides to the medical literature. III. How to use an article about a diagnostic test. B. What are the results and will they help me in caring for my patients? The Evidence-Based Medicine Working Group. *Jama.* 1994; (9)271: 703-707.
162. IOTA group. The ADNEX model. <http://www.iotagroup.org/adnexm>
163. Mariani A, Keeney GL, Aletti G, Webb MJ, Haddock MG, Podratz KC. Endometrial carcinoma: paraaortic dissemination. *Gynecol Oncol.* 2004; (3)92: 833-838.
164. Mariani A, Dowdy SC, Cliby WA, Gostout BS, Jones MB, Wilson TO, Podratz KC. Prospective assessment of lymphatic dissemination in endometrial cancer: a paradigm shift in surgical staging. *Gynecol Oncol.* 2008;(1)109: 11-18.
165. Creasman WT, Morrow CP, Bundy BN, Homesley HD, Graham JE, Heller PB. Surgical Pathologic Spread Patterns of Endometrial Cancer. A Gynecologic Oncology Group Study.. *Cancer.* 1987; 60: 2035-2041.
166. Delpech Y, Barranger E. Management of lymph nodes in endometrioid uterine cancer. *Curr Opin*

- Oncol.. 2010; (5)22: 487-491.
167. Williams SK, Rabbani F. Complications of lymphadenectomy in urologic surgery. *Urol Clin North Am.* 2011; (4)38: 507-518.
168. Querleu D, Leblanc E, Cartron G, Narducci F, Ferron G, Martel P. Audit of preoperative and early complications of laparoscopic lymph node dissection in 1000 gynecologic cancer patients. *Am J Obstet Gynecol.* 2006; 195: 1285-1292.
169. Kitchener H, Swart AM, Qian Q, Amos C, Parmar MK. Efficacy of systematic pelvic lymphadenectomy in endometrial cancer: a randomised study. *Lancet.* 2009; 373: 125-136.
170. Lee TS, Kim JW, Seong SJ, Ryu HS. Benefit of lymphadenectomy in endometrial cancer: can the truth be obtained by randomized controlled trial after ASTEC? *Int J Gynecol Cancer.* 2009; 19: 1467-1470.
171. Seamon LG, Fowler JM, Cohn DE. Lymphadenectomy for endometrial cancer: the controversy. *Gynecol Oncol.* 2010; 117: 6-8.
172. Mariani A, Keeney GL, Aletti G, Webb MJ, Haddock MG, Podratz KC. Role of wide/radical hysterectomy and pelvic lymph node dissection in endometrial cancer with cervical involvement. *Gynecol Oncol.* 2001; 83: 72-80.
173. Chan JK, Kapp DS. Role of complete lymphadenectomy in endometrioid uterine cancer. *Lancet Oncol.* 2007; 8: 831-841.
174. Bogani G, Dowdy SC, Cliby WA, Ghezzi F, Rossetti D, Mariani A. Role of pelvic and para-aortic lymphadenectomy in endometrial cancer: current evidence. *J Obstet Gynaecol Res.* 2014; 40: 301-311.
175. Masciullo V, Amadio G, Lo Russo D, Raimondo I, Giordano. Controversies in the Management of Endometrial Cancer. *Obstet Gynecol Int.* 2010; (638165).
176. Naumann RW. The role of lymphadenectomy in endometrial cancer, was the ASTEC trial doomed by design and are we destined to repeat that mistake? *Gynecol Oncol.* 2012; 126: 5-11.