

UCLM

Universidad de Castilla la Mancha
Facultad de Medicina
Departamento de Ciencias Médicas



**ANÁLISIS ESTADÍSTICO DE LA UTILIDAD
PREDICTIVA DE LA RESONANCIA
MAGNÉTICA EN LA EVALUACIÓN
PREQUIRÚRGICA DEL CÁNCER DE
ENDOMETRIO**

ANA GEMA BLANCO CABAÑERO

TESIS DOCTORAL

Albacete, 2017

UCLM

Universidad de Castilla la Mancha
Facultad de Medicina
Departamento de Ciencias Médicas



Título:

**ANÁLISIS ESTADÍSTICO DE LA UTILIDAD
PREDICTIVA DE LA RESONANCIA MAGNÉTICA
EN LA EVALUACIÓN PREQUIRÚRGICA DEL
CÁNCER DE ENDOMETRIO**

Presentada por:

ANA GEMA BLANCO CABAÑERO.

Licenciada en Medicina y Cirugía

Especialista en Radiodiagnóstico

DIRECTORES

Pedro Juan López Tárraga

Pablo Bermejo López

Tomas Cros Ruiz de la Galarreta

Albacete, 2017

A mis padres por enseñarme los valores más importantes en mi vida: familia, trabajo y amistad. Y en especial a mi padre, gracias por tu cariño y apoyo.....mi ángel de la guarda desde el cielo.

Nuestra recompensa se encuentra en el esfuerzo y no en el resultado. Un esfuerzo total es una victoria completa.

Mahatma Gandhi

AGRADECIMIENTOS

En primer lugar agradecer al Dr. Pedro Juan Tárraga. Dr. Pablo Bermejo López y al Dr. Tomás Cros Ruiz de la Galarreta, directores en esta tesis por su colaboración, apoyo, aporte de ideas, guía constante y valiosas correcciones. Sin ellos la elaboración de la presente tesis no habría sido posible.

A mi tutora durante mis años de Médico de Interno Residente de Radiodiagnóstico, la Dra. Elena Lozano Setien, especialista de Radiodiagnóstico del Complejo Hospitalario Universitario Hospital de Albacete. Por su interés, apoyo, consejo incondicional en iniciar el tema de investigación de esta presente tesis.

A la Dra. María de Carmen Serna Torrijos, médico especialista de Ginecología del Hospital de Villarrobledo, gracias por ayudarme en la elaboración de la tesis, tus consejos y correcciones han sido muy valiosos; pero sobre todo agradezco su amistad.

Al Dr. Juan Pablo García de la Torre, médico especialista de Anatomía Patológica, responsable del área Ginecopatología del Complejo Hospitalario Universitario de Albacete, por colaborar en la elaboración de la base de datos de la tesis y en la aportación de imágenes histológicas.

A mis padres, a mi hermana, a mis sobrinas y mi marido, por creer en mí y darme fuerzas necesarias para seguir trabajando y esforzándome, en este largo camino de la Medicina.

Pero sobre todo a mis hijos Pedro y Paco, las personas más importantes de mi vida, mi sueño y mi felicidad está en vosotros.

JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO

El cáncer de endometrio (CE) es la segunda neoplasia ginecológica más frecuente tras el cáncer de mama y el tumor maligno más frecuente del aparato genital femenino, no obstante, es el que mayor tasa de curación tiene entre los cánceres del aparato genital femenino. En los últimos años, su incidencia ha ido aumentando progresivamente debido a varios factores como el envejecimiento de la población y la obesidad; este aumento de la incidencia se acompaña de un moderado aumento de la mortalidad. El CE suele dar síntomas en las fases iniciales, por lo que en el momento del diagnóstico la mayoría de los tumores están localizados, con una alta supervivencia a los 5 años (1). Pero las pacientes de alto riesgo, tanto en estadios iniciales o como en estadios avanzados presentan una baja supervivencia (2, 3).

En el CE uno de los aspectos más importantes en el manejo de las pacientes es una correcta estadificación de la enfermedad en el momento del diagnóstico. En 1998 la Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia (FIGO) decide que para lograr una adecuada estadificación del CE, ésta debe realizarse quirúrgicamente. El tratamiento del CE es quirúrgico, puede variar desde una histerectomía simple o una histerectomía radical con linfadenectomía. A pesar de que la Resonancia Magnética (RM) no forme parte de la estadificación, según la práctica clínica y la literatura puede ser una modalidad de imagen útil para la estadificación prequirúrgica, permitiendo una planificación del tratamiento más adecuado (4-6).

Este estudio tiene como objetivos evaluar la utilidad de la estadificación prequirúrgica por RM del CE, determinar el valor de la RM para determinar los factores

pronósticos del CE y la capacidad de la RM para identificar preoperatoriamente a las pacientes con bajo riesgo de afectación ganglionar (IA según la FIGO), indicando un tratamiento más conservador, con menor morbilidad para las pacientes (7).

STUDY JUSTIFICATION

Endometrial cancer (EC) is the second most common gynecological neoplasm, behind only that of breast cancer, and the malignant tumor most frequent of the female genitalia; however, it is the cancer with the lowest success rate of curing. In the last few years, the occurrences of this cancer have increased, due to various factors but not limited to, an ageing population and the increase in obesity. This increase in occurrences has also demonstrated a moderate increase in the mortality rate. EC often has symptoms during the initial phases, for which in the moment of diagnosis the majority of the tumors are found, with a high survival rate at 5 years (1). However, the high risk patients, in both initial and advanced studies have a low chance of survival (2,3).

With EC, one of the most important aspects in dealing with the patients is a correct cancer staging at the moment of diagnosis. In 1998, *the International Federation of Gynecology and Obstetrics* (IFGO) decided that in order to make an adequate cancer staging of EC, it must be done using surgical means. The surgical treatments of EC can vary from a simple hysterectomy or a radical hysterectomy with lymphadenectomy. As of now Magnetic Resonance Imaging (MRI) does not form part of the staging, but according to literature and clinical practice it could provide imaging essential in the pre-surgical staging, allowing for a more adequate treatment plan (4-6).

This study is to evaluate the usefulness of pre-surgical Staging for MRI and EC. Determine the value of the MRI in determining the factors of prognostics of EC and the capacity of the MRI for identifying before surgery those patients with low risk of lymph node involvement (IA according to IFGO), thus indicating a more conservative treatment, with less mortality to the patients.

ÍNDICE

ÍNDICE

| | | |
|----------|---|----------|
| 1 | INTRODUCCIÓN | 2 |
| 1.1 | Epidemiología del cáncer de endometrio | 2 |
| 1.1.1 | Situación epidemiológica en el mundo | 2 |
| 1.1.2 | Incidencia y prevalencia del en España | 4 |
| 1.1.3 | Mortalidad y supervivencia | 6 |
| 1.1.4 | Situación epidemiológica en Castilla la Mancha y Albacete | 8 |
| 1.2 | Anatomía uterina | 10 |
| 1.3 | Clasificación etiopatogénica | 13 |
| 1.4 | Factores de riesgo | 14 |
| 1.5 | Tipos histológicos | 19 |
| 1.5.1 | Adenocarcinoma Endometriode | 19 |
| 1.5.2 | Adenocarcinoma mucinoso | 22 |
| 1.5.3 | Adenocarcinoma seroso | 23 |
| 1.5.4 | Adenocarcinoma de células claras | 24 |
| 1.5.5 | Adenocarcinoma mixto | 25 |
| 1.5.6 | Carcinoma de células escamosas | 25 |
| 1.5.7 | Carcinoma de células transicionales | 26 |
| 1.5.8 | Carcinoma de células pequeñas | 26 |
| 1.5.9 | Carcinoma Indiferenciado | 26 |
| 1.6 | Grado histológico | 26 |
| 1.7 | Manifestaciones clínicas | 28 |
| 1.8 | Diagnóstico | 29 |
| 1.8.1 | ETV | 30 |
| 1.8.2 | Biopsia ambulatoria | 34 |
| 1.8.3 | Histeroscopia diagnóstica | 35 |
| 1.8.4 | Legrado fraccionado | 36 |
| 1.9 | Cribado | 37 |

| | | |
|----------|---|-----------|
| 1.10 | Estudio de extensión..... | 38 |
| 1.11 | Estadificación..... | 42 |
| 1.11.1 | Vías de diseminación | 42 |
| 1.11.2 | Estadificación quirúrgica..... | 43 |
| 1.12 | Factores pronósticos..... | 50 |
| 1.13 | Supervivencia..... | 52 |
| 1.14 | Tratamiento | 53 |
| 1.14.1 | Cirugía..... | 54 |
| 1.14.2 | Linfadenectomías | 55 |
| 1.14.3 | Radioterapia | 56 |
| 1.14.4 | Quimioterapia..... | 57 |
| 1.14.5 | Hormonoterapia..... | 57 |
| 2 | RESONANCIA MAGNÉTICA | 60 |
| 2.1 | Generalidades sobre la RM | 60 |
| 2.2 | Protocolo RM..... | 61 |
| 2.3 | Semiología de la RM..... | 64 |
| 2.4 | Estatificación con RM..... | 68 |
| 2.4.1 | Estadio I. Afectación del miometrio | 68 |
| 2.4.2 | Estadio II. Afectación del cérvix | 68 |
| 2.4.3 | Estadio III. Afectación extrauterina..... | 68 |
| 2.4.4 | Estadio IV. Infiltración local y a distancia | 70 |
| 2.5 | Efecto de la RM en la selección de pacientes de bajo riesgo | 76 |
| 3 | HIPÓTESIS Y OBJETIVOS | 81 |
| 3.1 | Hipótesis..... | 81 |
| 3.2 | Objetivos principales..... | 81 |
| 3.3 | Objetivos secundarios | 81 |
| 4 | MATERIAL Y MÉTODOS | 84 |
| 4.1 | Diseño del estudio | 84 |
| 4.2 | Ámbito de estudio | 84 |
| 4.3 | Población de referencia | 85 |
| 4.4 | Conducta habitual de actuación..... | 85 |

| | | |
|----------|---|------------|
| 4.5 | Criterios de inclusión | 91 |
| 4.6 | Criterios de exclusión..... | 91 |
| 4.7 | Recogida de datos y procedimiento de muestreo | 92 |
| 4.8 | Variables | 93 |
| 4.9 | Análisis estadístico..... | 98 |
| 4.9.1 | Estadística descriptiva | 98 |
| 4.9.2 | Estudio de concordancia entre la RM y la pieza quirúrgica | 99 |
| 4.9.3 | Bondad predictiva de la rm..... | 100 |
| 4.9.4 | Estudio de concordancia en las pacientes de bajo riesgo..... | 101 |
| 4.10 | Comparación de los valores con el estado del arte..... | 102 |
| 5 | RESULTADOS | 105 |
| 5.1 | Estadística Descriptiva | 105 |
| 5.1.1 | Edad, factores de riesgo y clínica | 105 |
| 5.1.2 | Tipo histológico y grado de la pieza quirúrgica..... | 107 |
| 5.1.3 | Tratamiento quirúrgico | 108 |
| 5.2 | Concordancia entre la RM y la AP..... | 108 |
| 5.2.1 | Invasión miometrial | 108 |
| 5.2.2 | Invasión del estroma cervical | 109 |
| 5.2.3 | Invasión de la serosa y/o anejos..... | 110 |
| 5.2.4 | Afectación de vagina y/o parametrios | 111 |
| 5.2.5 | Afectación de la vejiga y/o recto | 112 |
| 5.2.6 | Adenopatías pélvicas | 112 |
| 5.2.7 | Adenopatías paraaórticas..... | 113 |
| 5.2.8 | Adenopatías pélvicas y/o paraórticas..... | 114 |
| 5.2.9 | Estadificación con RM | 115 |
| 5.3 | Bondad predictiva de la RM..... | 116 |
| 5.3.1 | Bondad predictiva para los criterios de estadificación..... | 116 |
| 5.3.2 | Bondad predictiva para la estadificación final..... | 118 |
| 5.3.3 | Curvas ROC..... | 119 |
| 5.4 | Identificación pre-quirúrgica de pacientes de bajo riesgo..... | 121 |

| | | |
|----------|--|------------|
| 6 | DISCUSIÓN | 125 |
| 6.1 | Análisis sobre la estadística descriptiva | 125 |
| 6.1.1 | Análisis sobre la edad, factores de riesgo y clínica | 125 |
| 6.1.2 | Análisis sobre la histología de lapieza quirúrgica..... | 126 |
| 6.1.3 | Análisis sobre el tratamiento quirúrgico | 126 |
| 6.2 | Análisis sobre la invasión miometrial | 126 |
| 6.2.1 | Análisis del estudio de concordancia..... | 126 |
| 6.2.2 | Bondad predictiva..... | 128 |
| 6.3 | Análisis sobre la infiltración del estroma cervical | 130 |
| 6.3.1 | Análisis sobre el estudio de concordancia | 130 |
| 6.3.2 | Bondad predictiva..... | 131 |
| 6.4 | Análisis sobre la afectación extrauterina..... | 132 |
| 6.4.1 | Invasión de la serosa y/o anejos..... | 132 |
| 6.4.2 | Análisis sobre la afectación de la vagina y/o parametrios | 133 |
| 6.4.3 | Análisis sobre la invasión de la vejiga y/o recto..... | 134 |
| 6.4.4 | Análisis sobre invasión de adenopatías | 134 |
| 6.5 | Análisis sobre la estadificación FIGO..... | 137 |
| 6.5.1 | Estadio I..... | 137 |
| 6.5.2 | Estadio II | 138 |
| 6.5.3 | Estadio III | 138 |
| 6.6 | Análisis sobre las pacientes de bajo riesgo pre-quirúrgico | 139 |
| 6.7 | Limitaciones del estudio..... | 142 |
| 6.8 | Líneas de investigación futuras | 145 |
| 7 | CONCLUSIONES | 148 |
| 8 | ANEXOS..... | 151 |
| 8.1 | Recogida de datos..... | 152 |
| 8.2 | Lista de tablas..... | 153 |
| 8.3 | Lista de Figuras | 156 |
| 8.4 | Abreviaturas | 160 |
| 9 | BIBLIOGRAFIA | 162 |

1 INTRODUCCIÓN

1 INTRODUCCIÓN

1.1 Epidemiología del cáncer de endometrio

1.1.1 SITUACIÓN EPIDEMIOLÓGICA EN EL MUNDO

En el CE, durante las últimas décadas, las tasas de incidencia estandarizadas por edad, han ido aumentando en varios países, del año 2007 al 2011 la incidencia ha subido un 2.4% por año (8). El cáncer en general es un problema importante de salud pública en los Estados Unidos (EEUU) y muchas otras partes del mundo, actualmente, es la segunda causa principal de muerte y se espera que supere las enfermedades cardíacas como la principal causa de muerte en los próximos años (9).

El CE es uno de los cánceres más frecuentes en la mujer, si bien hay grandes diferencias geográficas y raciales, dándose la incidencia más alta en EEUU y Canadá y la más baja en China e India (10). La tasa de incidencia ajustada por edad a nivel mundial es de 6,5/100.000, variando de una tasa de incidencia alta en los países desarrollados de 13,6/100.000 a una tasa de incidencia baja en los países en vías de desarrollo de 3,0/100.000. En EEUU y Canadá la tasa de incidencia es de 22,8/100.00 frente a China que es de 2,0/100.00 (11).

La *Sociedad Americana del Cáncer* estimó, en EEUU para el año 2015, unos 54,870 casos nuevos de cáncer del cuerpo del útero y 10,170 muertes por este cáncer. Estas estimaciones incluyen tanto cánceres endometriales como sarcomas uterinos. Alrededor del 2% de cáncer de útero son sarcomas, por lo que el número real de casos de CE y de muertes son ligeramente inferiores a las estimaciones. El CE es el cuarto tumor maligno más frecuente en mujeres, tras el de cáncer de mama, pulmón y colón, con un 29%, 13%, 8% y 7% respectivamente. Estos cuatro tipos de cánceres representan más de la mitad de los

nuevos diagnósticos de cánceres en mujeres. Con respecto al número muertes esperados el cáncer de cuerpo uterino ocupa el séptimo lugar con un 4% de muertes esperadas por cáncer, por delante estarían el cáncer de pulmón, mama, colón, páncreas, ovario y leucemia con un 26%, 15%, 9%, 7%, 5% y 4% respectivamente (9, 12, 13) (Figura 1).

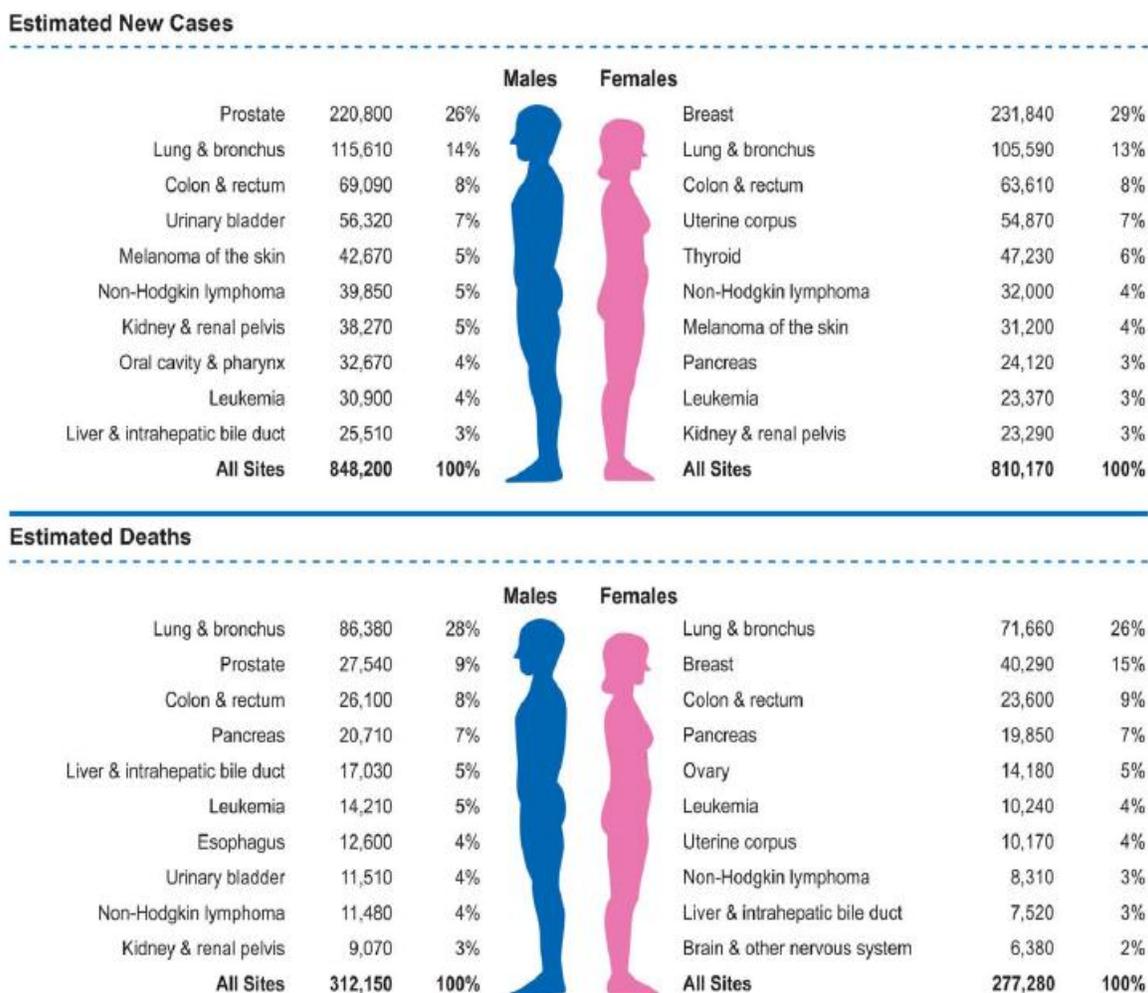


Figura 1. Número de casos nuevos y muertes estimadas para el año 2015, en los diez tipos de cánceres más importantes según el sexo. *Tomada (9).*

1.1.2 INCIDENCIA Y PREVALENCIA DEL EN ESPAÑA

En los últimos años, la incidencia del cáncer de útero en España y Europa está aumentando, al igual que otros cánceres como el de colon-recto, mama y próstata. Este aumento de la incidencia es debido a cambios en el hábito de la población (14). En España, existe un registro poblacional de cáncer llamado Red Española de Registros Cáncer (*REDECAN*), que incluye comunidades como Castilla La Mancha, Andalucía, Asturias, Canarias, Cantabria, Castilla-León, Cuenca, Galicia, Girona, Granada, Mallorca, Murcia, Navarra, La Rioja, Tarragona, País Vasco y Zaragoza. Los registros poblacionales de cáncer son imprescindibles para conocer la incidencia y la prevalencia del cáncer y para evaluar la supervivencia de los pacientes. En todos los registros españoles, el cáncer de mama es el tumor más frecuente en mujeres, responsable de más del 25% de los casos de cáncer, seguido del cáncer de colon y del cuerpo uterino. Según el *REDECAN*, España ocupó la tercera posición debido a que el cáncer de pulmón es todavía menos frecuente que el de cuerpo uterino. Las tasas más altas de incidencia de cáncer de cuerpo uterino son en Navarra, Granada, Girona y Murcia. La incidencia más baja es en Asturias y Albacete (15). La incidencia en España es desde los 14,89 casos/100.000 mujeres/año en Albacete hasta 20,24 casos/100.000 mujeres/año en Navarra (16). Con respecto al resto de Europa, en el año 2012, la tasa de incidencia ajustada a la población estándar europea (17,4 por 100.000) se situó en una situación ligeramente por debajo de la media europea (17,9 por 100.000). La variabilidad de las tasas de incidencia es menor que en otros tipos de cáncer (17) (*Tabla 1*).

| Tipo Tumoral | Mama | Colon-recto | Cuerpo uterino | Pulmón | Ovario | Linfomas no Hodgkin | Tiroides | Vejiga urinaria | Cuello uterino | Estómago | Todos |
|-----------------|-------|-------------|----------------|--------|--------|---------------------|----------|-----------------|----------------|----------|---------|
| Total UE-27 | 108,8 | 36,1 | 17,9 | 26,1 | 12,6 | 9,6 | 9,3 | 6,1 | 11,3 | 7,1 | 330,1 |
| Alemania | 122,0 | 34,8 | 16,9 | 25,4 | 10,2 | 10,2 | 7,6 | 8,3 | 9,8 | 8,0 | 344,5 |
| Austria | 90,7 | 29,3 | 14,8 | 27,8 | 10,2 | 8,5 | 17,6 | 7,6 | 7,0 | 7,3 | 304,0 |
| Bélgica | 147,5 | 43,4 | 18,9 | 27,6 | 11,0 | 12,0 | 10,2 | 9,4 | 10,2 | 5,7 | 388,0 |
| Bulgaria | 76,3 | 36,4 | 24,3 | 12,4 | 17,9 | 4,9 | 5,7 | 6,5 | 28,5 | 10,4 | 290,5 |
| Chipre | 104,3 | 33,2 | 15,4 | 10,7 | 9,4 | 9,1 | 16,7 | 3,8 | 5,2 | 4,8 | 270,3 |
| Dinamarca | 142,8 | 53,4 | 19,2 | 54,9 | 14,3 | 11,6 | 4,8 | 10,7 | 12,1 | 4,4 | 454,4 |
| Eslovaquia | 78,1 | 43,6 | 26,8 | 20,5 | 15,4 | 9,0 | 7,2 | 5,9 | 19,4 | 9,8 | 327,8 |
| Eslovenia | 88,4 | 40,1 | 20,8 | 24,8 | 13,8 | 9,4 | 13,3 | 6,5 | 11,8 | 9,6 | 339,1 |
| España | 85,9 | 39,9 | 17,4 | 15,3 | 10,2 | 9,6 | 7,8 | 5,5* | 7,7 | 8,1 | 273,0** |
| Estonia | 69,0 | 33,8 | 20,2 | 13,5 | 15,8 | 5,0 | 7,3 | 4,3 | 23,3 | 14,9 | 275,1 |
| Finlandia | 121,0 | 29,2 | 20,0 | 17,9 | 11,5 | 13,1 | 9,5 | 4,3 | 4,9 | 5,9 | 323,8 |
| Francia | 136,6 | 36,9 | 15,2 | 27,9 | 10,7 | 10,7 | 14,7 | 3,3 | 8,0 | 4,2 | 369,8 |
| Grecia | 58,6 | 17,2 | 10,0 | 13,2 | 11,3 | 2,2 | 3,1 | 4,1 | 6,2 | 5,4 | 192,0 |
| Holanda | 131,3 | 50,5 | 17,7 | 44,5 | 9,2 | 12,8 | 4,2 | 5,8 | 8,0 | 5,8 | 394,1 |
| Hungría | 72,3 | 44,6 | 10,5 | 46,5 | 14,1 | 7,0 | 8,8 | 10,5 | 20,5 | 9,7 | 319,4 |
| Irlanda | 122,4 | 41,3 | 15,6 | 40,4 | 15,6 | 12,9 | 4,7 | 7,5 | 15,1 | 6,7 | 382,4 |
| Italia | 118,0 | 39,9 | 19,2 | 19,2 | 13,3 | 11,4 | 18,7 | 5,9 | 7,7 | 8,9 | 341,6 |
| Letonia | 69,8 | 30,0 | 23,2 | 11,7 | 18,9 | 5,4 | 8,8 | 5,9 | 20,7 | 12,6 | 280,5 |
| Lituania | 65,2 | 28,1 | 24,5 | 10,4 | 16,2 | 7,2 | 24,2 | 6,8 | 31,6 | 11,8 | 302,6 |
| Luxemburgo | 118,2 | 33,6 | 35,3 | 26,9 | 10,5 | 10,4 | 16,6 | 6,5 | 7,1 | 7,2 | 358,6 |
| Malta | 116,2 | 37,6 | 21,8 | 11,0 | 16,2 | 8,6 | 10,7 | 9,7 | 4,6 | 8,1 | 314,4 |
| Polonia | 69,9 | 28,9 | 23,4 | 31,1 | 18,1 | 5,6 | 6,2 | 6,4 | 15,3 | 7,3 | 283,6 |
| Portugal | 85,6 | 33,8 | 18,0 | 11,7 | 8,2 | 10,6 | 6,4 | 5,4 | 10,8 | 12,8 | 263,0 |
| República Checa | 95,5 | 40,5 | 25,4 | 25,9 | 15,1 | 8,5 | 13,8 | 8,3 | 16,3 | 7,8 | 356,8 |
| Reino Unido | 129,2 | 36,7 | 19,7 | 38,5 | 16,0 | 12,0 | 5,7 | 4,5 | 7,9 | 4,8 | 370,5 |
| Rumania | 66,2 | 29,2 | 11,6 | 15,8 | 13,6 | 5,5 | 5,3 | 4,1 | 34,9 | 8,5 | 253,7 |
| Suecia | 108,2 | 39,5 | 19,7 | 27,5 | 10,3 | 10,2 | 5,4 | 7,1 | 8,6 | 4,1 | 340,3 |

Tabla 1. Tasas de incidencia de cáncer ajustadas con la población europea en los diferentes registros poblacionales españoles, mujeres (casos/100.000 mujeres). Tomada (15).

La prevalencia del CE también ha aumentado debido al envejecimiento de la población y a la obesidad. La enfermedad ocurre con mayor frecuencia en las mujeres durante las sexta y séptima décadas de la vida, la edad media de presentación del CE es a los 63 años (18). El CE afecta principalmente a mujeres entre los 55 y 70 años, aproximadamente el 75% de los de los casos ocurren en mujeres postmenopáusicas, la incidencia por debajo de los 40 años es sólo del 2% al 5% (19-23).

Los principales factores de riesgo del CE están relacionados con el estado hormonal de la mujer, en concreto a una mayor exposición estrogénica. Así, las mujeres nulíparas y aquellas con una mayor edad en la aparición de la menopausia presentan más riesgo de padecer CE. Las tasas de incidencia en España aumentaron de manera constante desde 1993 y posiblemente esto sea debido al incremento de la prevalencia de los principales factores de riesgo como la obesidad o la exposición estrogénica exógena como el Tratamiento Hormonal Sustitutivo (THS) y la toma de Tamoxifeno (TMX) (24, 25).

1.1.3 MORTALIDAD Y SUPERVIVENCIA

El CE es una neoplasia con bajas tasas de mortalidad debido a su diagnóstico precoz. La baja tasa de mortalidad y la alta supervivencia para este cáncer no refleja adecuadamente la importancia de estos tumores, siendo su mortalidad aproximada de 7/100.000/año y, sin embargo, su incidencia es alta en el mundo occidental, con 17 casos/100.000 habitantes/año (10).

En EEUU encontramos una tasa de mortalidad ajustada por edad a la población mundial, para el periodo 1986 a 1990 de 3,5/100000, siendo menor para las mujeres menores de 50 años, e incrementándose con la edad. Las tasas de mortalidad son muy parecidas para España, en el periodo 1988 a 1990, la mortalidad ajustada era de 3.8/100000 y en el periodo de 1992 a 2001, la tasa de mortalidad subió al 4,1/100.000 (13).

Los datos de supervivencia global indican tasas muy similares en España a los obtenidos en la media europea y los países de nuestro entorno. España sigue en general la misma tendencia que el resto de Europa en cuanto a aumento de la incidencia y de la supervivencia en los últimos años, con una supervivencia del 73,1 % a los 5 años para el cáncer de cuerpo uterino (16). Los datos están registrados en la Tabla 2.

En España, la supervivencia relativa a los cinco años estandarizada por edad, de las pacientes diagnosticadas de CE en el periodo 2003-2007 fue del 74,4%, dos puntos por debajo de la media de los países europeos (76,2%) y ligeramente superior a la del periodo del periodo 1995-1999 cuyo valor fue del 73,1% (26). El CE se presenta en estadios iniciales en el momento del diagnóstico, en el 75% de los casos, por lo que tienen una tasa de supervivencia alta. La supervivencia es bastante buena y similar a la del cáncer de mama, oscila entre el 86% en EEUU y del 78% en Europa (27, 28).

La tasa de supervivencia, al igual que la incidencia, es mayor en mujeres blancas que en mujeres negras, con una tasa de supervivencia a los 5 años de 77% y 60% respectivamente (29). Las tasas de mortalidad se mantuvieron estables en mujeres de raza blanca, pero aumentaron ligeramente (0,4% por año) en mujeres afroamericanas, del año 2005 al 2009 (30).

| TUMOR | Número de casos | Supervivencia relativa 5 años (%) |
|----------------------------|-----------------|-----------------------------------|
| Labio | 927 | 98.0 |
| Testículo | 400 | 94.9 |
| Melanoma | 1899 | 83.7 |
| Tiroides | 938 | 82.0 |
| Mama | 13279 | 80.3 |
| Enfermedad de Hodgkin | 720 | 80.1 |
| Leucemia Linfática Crónica | 732 | 77.5 |
| Próstata | 7345 | 75.4 |
| Vejiga | 6945 | 73.7 |
| Cuerpo útero | 2479 | 73.1 |
| Pene | 187 | 72.1 |
| Glándulas salivares | 180 | 68.5 |
| Laringe | 2595 | 63.8 |
| Cérvix | 1172 | 62.7 |
| Tejido Conjuntivo | 510 | 61.5 |
| Riñón | 2196 | 58.9 |
| Vagina | 369 | 58.3 |
| Colon | 8265 | 54.9 |
| Hueso | 214 | 53.9 |
| Linfoma no-Hodgkin | 3198 | 51.9 |
| Recto | 5077 | 51.7 |
| Boca | 841 | 50.6 |
| Todos | 85611 | 49.3 |
| Nasofaringe | 230 | 47.4 |
| Nariz | 139 | 45.2 |
| Lengua | 754 | 43.7 |
| Leucemia mieloide crónica | 371 | 39.7 |
| Intestino delgado | 200 | 39.2 |
| Ovario | 1359 | 36.9 |
| Mieloma múltiple | 1018 | 34.0 |
| Orofaringe | 438 | 33.1 |
| Estómago | 4962 | 27.8 |
| Leucemia linfática aguda | 148 | 27.0 |
| SNC | 1621 | 17.1 |
| Tracto biliar | 1449 | 15.8 |
| Leucemia mieloide aguda | 495 | 14.7 |
| Hígado | 2128 | 11.5 |
| Pulmón | 11334 | 10.7 |
| Esófago | 1306 | 9.7 |
| Pleura | 178 | 6.0 |
| Páncreas | 1939 | 5.3 |

Tabla 2. Supervivencia relativa a los 5 años por tipo de cáncer en adultos españoles diagnosticados entre 1995-1999 (hombres y mujeres). Resultados del proyecto *EUROCORE-4*. Tomada (16).

1.1.4 SITUACIÓN EPIDEMIOLÓGICA EN CASTILLA LA MANCHA Y ALBACETE

El *Plan Oncológico de Castilla-La Mancha* (2007-2010) elaborado por la Consejería de Sanidad, nace con el fin de potenciar la prevención y el diagnóstico precoz, reducir la incidencia y mortalidad debida a las patologías oncológicas, mejorar los resultados clínicos, la supervivencia y calidad de vida de los pacientes. Para el análisis epidemiológico se utilizó indicadores clásicos de mortalidad e incidencia, supervivencia, evolución y tendencias, comparando Castilla-La Mancha con el patrón epidemiológico del cáncer en España. Según la localización, los tumores más frecuentes, en mujeres son el cáncer de mama (116,82 casos por 100.000 personas-año), el cáncer de útero (39,11 casos por 100.000 personas-año) y el cáncer de colon y recto (30,83 casos por 100.000 personas-año) (27).

En Castilla-La Mancha, el cáncer de útero ocupa la quinta posición de causas de muerte por cáncer mujeres. Según un análisis de la mortalidad, durante el periodo 1980–2004, la mortalidad por cáncer de útero en España ha disminuido un 16,5%. En Castilla-La Mancha, la mortalidad por este tipo de tumor también ha descendido el 6,8%. La tasa ajustada de mortalidad por cáncer de útero en España ha experimentado un descenso del 37,5%, en Castilla-La Mancha, se observa un descenso algo menor de la tasa ajustada de mortalidad por cáncer de útero entre 1980 y 2004. El cáncer de útero es el sexto tumor por el número de APVP (Años Potenciales de Vida Perdidos). En la evolución de la tasas de APVP se observa en España y en Castilla-La Mancha un acusado descenso en la tasa de APVP por este tipo de cáncer entre los 1980 y 2004. Las causas de este descenso se reflejan en la

Tabla 3, comparando la situación en España con la de Castilla- La Mancha (27).

| CÁNCER DE ÚTERO EN ESPAÑA, 2000–2004 | CÁNCER DE ÚTERO EN CASTILLA-LA MANCHA, 2000–2004 |
|--|--|
| En 2004 se produjeron en España 1.742 defunciones por cáncer de útero, lo que supone el 4,6% de las muertes por cáncer en mujeres y el 1,7% del total de defunciones por cáncer. | En 2004, se produjeron 79 defunciones por cáncer de útero, lo que supone el 4,8% de las muertes por cáncer en mujeres y el 1,8% del total de defunciones por cáncer. |
| La tasa bruta de mortalidad por cáncer de útero de 8,03 por 100.000 mujeres. | La tasa bruta de mortalidad por cáncer de útero de 8,59 por 100.000 mujeres. |
| El riesgo acumulado de morir por cáncer de útero entre el nacimiento y los 65 años de edad es de 0,23%. | El riesgo acumulado de morir por cáncer de útero entre el nacimiento y los 65 años de edad es de 0,19% en mujeres. |
| La tasa ajustada de mortalidad por cáncer de útero 2000–2004 fue de 8,45 por 100.000 mujeres (8,62–8,27). | Tasa ajustada por cáncer de útero 2000–2004 fue de 7,96 por 100.000 mujeres (8,75–7,16). |

Tabla 3.Comparación de datos de mayor relevancia epidemiológica en el cáncer de útero, comparando Castilla-La Mancha con España, en el periodo del 2000–2004. Tomada (27).

En Albacete existe un registro de incidencia de cáncer entre los años 1991 y 1997 realizado por la Dirección General de Salud Pública. El cáncer de cuerpo uterino ocupa el quinto lugar con una frecuencia relativa del 5%. La edad media de presentación es de 67,9 años (edad máxima: 87 años y edad mínima: 38 años). La tasa ajustada según la población mundial es de 7,2 por 100.000 habitantes y la tasa cruda es de 13,2 por 100.000 habitantes (31) (Tabla 4).

| | |
|----------------------------------|----------------------|
| Nº de casos | 162 |
| Posición | 5ª |
| Frecuencia relativa | 5,0% |
| Edad Máxima | 87 |
| Mínima | 38 |
| Media | 67,9 |
| Mediana | 68,0 |
| Tasa cruda | 13,2/10 ⁵ |
| Tasa ajustada (Pob. Mundial) | 7,2/10 ⁵ |
| Tasa truncada P. Mundial (35-64) | 12,0/10 ⁵ |
| Riesgo acumulado 0-64 años | 0,4% |
| Riesgo acumulado 0-74 años | 1,0% |
| Razón Mortalidad / Incidencia | 25,3% |
| Confirmación Microscópica | 90,1% |
| Solo Certificados de Defunción | 1,9% |

Tabla 4.Resumen de indicadores epidemiológicos en Albacete durante periodo de tiempo de 1991-1997. Tomada (31).

1.2 Anatomía uterina

El útero es un órgano intrapélvico accesorio de la reproducción, impar, hueco, de pared gruesa, muscular, en forma de pera, de unos 8 cm de longitud y de 5 cm de anchura en su extremo superior. Se localiza en la pelvis verdadera entre la vejiga, por delante, y el recto y el colón sigmoideo, por detrás. Su cavidad, en forma de triángulo, está aplanada antero-posteriormente, con su base entre orificios de las trompas uterinas y con su vértice localizado en el orificio interno. Presenta un ángulo de aproximadamente 100-110° entre el cuerpo, el cuello y la vagina, por lo que se dice que la mayoría de las veces se encuentra en antero-flexión.

El útero se divide en tres porciones: el cuerpo, el istmo y el cérvix o cuello. Los dos tercios del útero por encima del cuello cervical es el *cuerpo*, en él se distinguen dos caras: antero-inferior postergo-superior. Los bordes derecho e izquierdo sirven de inserción del ligamento ancho, y en su parte superior desembocan las trompas de Falopio. La cara antero-inferior se encuentra en estrecha relación con la vejiga. La cara postero-superior se encuentra relacionada con el colon sigmoideo y con las asas de íleon. El peritoneo reviste estas dos caras, él cual se prolonga hacia los lados del útero, en el ligamento ancho. El fondo uterino es la porción superior redondeada del cuerpo uterino, situada entre la desembocadura de las trompas de Falopio en cada ángulo externo. Es la parte más ancha del órgano se encuentra dirigido hacia delante y hacia arriba, relacionándose con las asas de intestino delgado. El *istmo* es la parte estrecha del útero, localizado entre el cuerpo y el cérvix. El *cuello uterino* tiene morfología casi cilíndrica, de unos 2 a 3 cm de longitud, separado del cuerpo uterino por el istmo. Tiene paredes gruesas y presenta una luz estrecha, el conducto cervical, que comunica hacia la cavidad uterina a través del orificio cervical

interno; hacia abajo este conducto cervical se abre en la vagina a través del orificio externo (32, 33) (Figura 2).

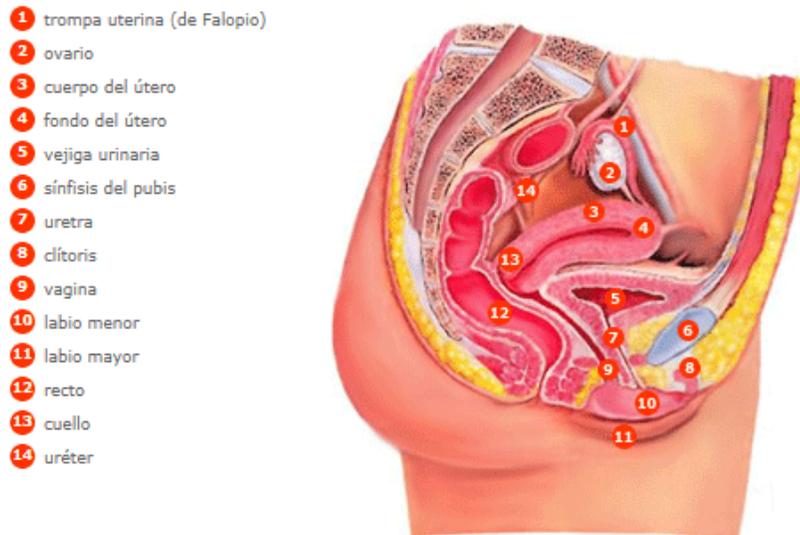


Figura 2. Corte sagital del periné. Tomada (34).

El cuerpo uterino posee tres capas bien diferenciadas: *endometrio*, *miometrio* y *serosa*. El *endometrio* es la mucosa que recubre la cavidad uterina cuya función básica radica en su perfecta respuesta a los estímulos hormonales del ovario. Tal respuesta se traduce en importantes cambios morfológicos, que conducen a la descamación, cada 28 días en el ciclo tipo, regenerándose rápidamente. El *miometrio* constituye la capa uterina de mayor grosor, llegando a alcanzar 1-2 cm. Está integrado por haces de fibras musculares lisas, separadas entre sí por diversa porción de tejido conectivo. La *serosa* consiste en tejido peritoneal, recubre las caras anterior y posterior del cuerpo uterino en toda su extensión, se encuentra fuertemente adherido al fondo y al cuerpo uterino, lo que dificulta la disección y separación del peritoneo del miometrio a este nivel (Figura 3).

El *cuello uterino* está revestido por dos tipos de epitelio, totalmente diferentes, que deben de ser conocidos para plantear importantes problemas en la práctica ginecológica. La porción del cuello en contacto con la vagina, conocida como exocervix, muestra un epitelio escamoso estratificado semejante al de la vagina. En cambio el endocervix o canal endocervical posee un epitelio columnar con alto componente glandular (35, 36).

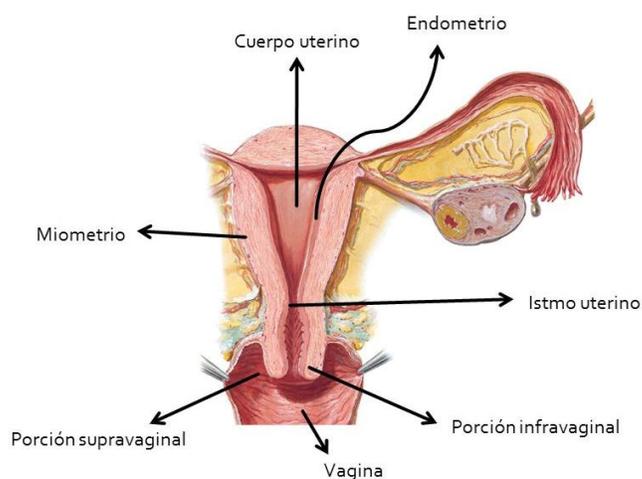


Figura 3. Tomada de http://images.slideplayer.es/18/5770783/slides/slide_36.jpg

El útero está irrigado por las arterias uterinas, que son ramas directas de la arteria hipogástrica, pero además recibe irrigación de las arterias ováricas, que son ramas directas de la aorta. El drenaje venoso se produce a través de venas tributarias que terminan en la vena iliaca interna. Está inervado por los plexos hipogástrico superior e inferior.

Los ganglios linfáticos pélvicos reciben vasos linfáticos procedentes de los órganos de la pelvis y de la región inguinal. En general, estos ganglios siguen un recorrido paralelo al de los vasos sanguíneos principales y reciben el mismo nombre que estos. Los ganglios ilíacos externos reciben vasos linfáticos de la región inguinal, de la pared del abdomen, de la vejiga, del clítoris, del cérvix uterino y de los ganglios ilíacos internos. Los ganglios

hipogástricos reciben vasos aferentes de los ganglios ilíacos externos, del útero, de la vejiga, de la vagina y de la porción inferior del recto. Los ganglios ilíacos comunes reciben vasos linfáticos aferentes procedentes de los ganglios ilíacos externos, internos y de las vísceras. Los ganglios linfáticos eferentes van a desembocar en los ganglios paraaórticos. Estos ganglios desembocan en los troncos lumbares que van a parar al conducto torácico (32, 33).

1.3 Clasificación etiopatogénica

Desde los estudios de *Bokhman* en 1983, podemos distinguir dos tipos etiopatogénicos muy diferentes de CE (37, 38).

El **tipo I** es estrógeno dependiente (tanto referente a estrógenos exógenos como endógenos) y se desarrolla a través de una secuencia hiperplasia-carcinoma. Desde el punto de vista histológico la hiperplasia endometrial es el precursor incuestionable del CE. El tipo I supone el 80-85% de los casos, suelen ser predominantemente endometrioides, de bajo grado o moderadamente diferenciados (82,3% G1 y G2), se presentan con invasión superficial del miometrio (69,4%), pronóstico favorable (85,6%) de tasa de supervivencia a los 5 años) y lenta evolución.

El **tipo II** es un tumor no estrógeno dependiente y se desarrolla sin relación con la hiperplasia de endometrio. Se presenta en mujeres postmenopáusicas más mayores y es más agresivo, con subtipos histológicos como el adenocarcinoma seroso y el carcinoma de células claras así como otros carcinomas que tienen alto grado nuclear. Son tumores pobremente diferenciados (62,5% G3), se observa una tendencia a la invasión profunda del tumor en el miometrio (65,7%), alta frecuencia de diseminación metastásica en los ganglios

linfáticos de la pelvis (27,8%) y pronóstico dudoso (58,8% de tasa de supervivencia a 5 años), suele diagnosticarse en estadios más avanzados (*Tabla 5*).

| Características clínico-patológicas | Tipo I | Tipo II |
|-------------------------------------|--------------|----------------------------------|
| Tipo histológico | Endometroide | Seroso-papilar Células claras |
| Anovulación crónica | Si | No |
| Tratamiento estrogénico | Si | No |
| Menopausia | No | Si |
| Asociado a hiperplasia atípica | Si | No |
| Invasión del miometrio | Baja | Alta |
| Grado histológico | Bajo | Alto |
| Cambios genéticos | PTEN, KRAS | P53, Erb-2 |
| Comportamiento | Estable | Agresivo |

Tabla 5. *Bokhman*. Tipos etiopatogénicos del CE. *Tomada* (38).

1.4 Factores de riesgo

Los factores de riesgo para padecer un CE parecen relacionarse con características hormonales. Los estrógenos exógenos administrados sin oposición de gestágenos durante períodos prolongados de tiempo tienen la capacidad de inducir su aparición, como la toma de TMX administrado como tratamiento complementario en pacientes con cáncer de mama. La obesidad, nuliparidad, menarquia precoz y menopausia tardía son condiciones que no podemos considerar como patológicas en sentido estricto y que se asocian con un riesgo relativo de CE superior a uno. Todas estas circunstancias tienen en común una exposición prolongada a niveles elevados de estrógenos endógenos. Diversos estudios epidemiológicos han identificado diferentes factores de riesgo para el cáncer de endometrio *tipo I*. La nuliparidad, edad de menarquia temprana y menopausia tardía (>55 años), obesidad, trastornos metabólicos que asocian obesidad, diabetes (DM) e hipertensión (HTA), dietas

ricas en grasas, tratamiento estrogénico sin oposición de progestágenos, son factores que aumentan riesgo de padecer CE. Al contrario hay factores que disminuyen el riesgo como el THS combinado y anticoncepción hormonal oral. La adicción al tabaco parece tener también un efecto beneficioso en términos de reducción de la frecuencia con la que se observa el CE, al ser el tabaco inductor enzimático y aumentar el aclaramiento estrogénico del hígado (39-41). Trataremos de forma individualizada los factores de riesgo que aumentan el riesgo de padecer CE:

- ❖ **Infertilidad y la nuliparidad.** Los estudios epidemiológicos informan de que las multíparas padecen menos CE que las nulíparas. El embarazo confiere protección al CE mediante la interrupción de la continua estimulación del endometrio por el estrógeno. El embarazo podría ser un factor protector de esta neoplasia, con una reducción del riesgo de un 16% (42).
- ❖ **Menarquia precoz y la menopausia tardía.** En estas circunstancias, el riesgo relativo se eleva 2,5 veces como consecuencia de la exposición prolongada en el tiempo al hiperestrogenismo y al mayor número de menstruaciones (43).
- ❖ **Obesidad.** El síndrome metabólico (obesidad, HTA y DM) se ha mencionado siempre como característica de las mujeres con CE. La obesidad ha sido demostrada como factor de riesgo independiente y, en Europa Occidental, relacionada con más del 40% del total del CE. En mujeres obesas se produce un aumento de estrógenos endógenos a través de la conversión androstendiona en estrona por la aromatasa del tejido adiposo, influyendo ésta de forma casi lineal, aumentando el riesgo relativo de padecer un CE a medida que aumenta el índice de la masa corporal. La distribución de la grasa también parece influir sobre su frecuencia, siendo la forma

menos peligrosa la obesidad ginecoide caracterizada por un menor cociente de las circunferencias de cintura y de cadera.

Es un factor de riesgo demostrado tanto en mujeres premenopáusicas como postmenopáusicas. El nivel de riesgo está relacionado con el grado de obesidad y es 10 veces mayor en mujeres con sobrepeso ≥ 23 kg. La obesidad es un factor independiente de riesgo y en Europa Occidental, está asociada aproximadamente con el 40% de los cánceres endometriales (42). En mujeres obesas el riesgo de CE oscila entre el 2 y el 11% según las distintas series publicadas (44). Se observa mayor riesgo de muerte en mujeres con cánceres de cáncer de endometrio que muestran valores más altos de masa corporal (45). En EEUU se están llevando programas para la detección de biomarcadores de detección e intentar combatir los factores de riesgo modificables para reducir la morbilidad y mortalidad en este grupo de pacientes (46).

- ❖ **HTA.** La HTA asociada a la edad y al estado postmenopáusico puede aumentar el riesgo de malignización en los pólipos (26,27). La incidencia de hipertensión en el grupo de postmenopáusicas con CE oscila entre 27-65% (22).
- ❖ **DM.** Existe un incremento del CE de 2.7 en pacientes diabéticas, que se piensa que está más relacionado con la obesidad que suelen padecer las pacientes diabéticas no insulín dependientes que con la diabetes por entidad sola (42).
- ❖ **THS.** Las pautas de estrógenos sin oposición con progesterona conllevan un aumento del riesgo de CE directamente proporcional a la duración y a la dosis. A pesar de la combinación de los estrógenos con la progesterona, algunos autores

consideran que el riesgo relativo de desarrollar un CE aumenta 1,5 veces (47). Otros estudios no han demostrado asociación entre la terapia combinada y el aumento de CE (48).

- ❖ **TMX.** Es un compuesto sintético de acción antiestrogénica selectiva para la mama, usado para el tratamiento de cáncer de la misma, pero con acción agonista a nivel de endometrio, produciendo una clara proliferación endometrial, hiperplasia e incluso CE, efecto que parece ser dosis y duración dependiente (49). Un estudio de *Rose et al.* demostró la relación entre la toma de TMX y el riesgo relativo (RR) de CE, produciendo un aumento del RR de 6.4 entre las usuarias en comparación con las no usuarias, con un seguimiento de 4 años (42). En estudios más recientes en el Norte América el uso de TMX (20 mg/día), produjo un aumento del RR de 7,5 con respecto a las mujeres con placebo, algo superior a lo visto en estudios anteriores; la incidencia anual de CE fue de 0,2 por 1000 en pacientes con placebo frente al 1,6 por 1000 en las mujeres que tomaron TMX (24). Estos últimos autores opinan que, debido a que la mortalidad esperada de CE en este grupo de mujeres es del 15%, la exploración anual ginecológica de las pacientes con tratamiento con TMX puede evitar la muerte por CE en el 0,024%. En cualquier caso, el riesgo es inferior al beneficio que su ingesta produce como adyuvante en pacientes con cáncer de mama
- ❖ **Tratamiento antipsicóticos.** Según algunos estudios el uso de antipsicóticos es un factor de riesgo para el cáncer de endometrio, y la hiperprolactinemia asociada con antipsicóticos puede impartir el riesgo de cáncer de endometrio en mujeres premenopáusicas (50).

- ❖ **Síndrome de ovario poliquístico.** La existencia de un estímulo estrogénico mantenido y no equilibrado con una secreción de progesterona adecuada, explica el 50 a 60% de los CE. En estos casos, suele encontrarse un hiperestrogenismo persistente generalmente en mujeres más jóvenes, perimenopáusicas, con antecedentes de ciclos anovulatorios y episodios frecuentes de hemorragia uterina anormal, vinculadas a hiperplasias endometriales, pólipos, diabetes y obesidad, y que histológicamente corresponden a formas bien diferenciadas. Otras características son su escasa infiltración miometrial y excelente pronóstico con un índice de curación superior al 95% (42).

- ❖ **Factores genéticos y familiares.** Pacientes con síndrome de Lynch o del cáncer de colon hereditario no polipoideo (HNPCC), tienen un riesgo aumentado de tener cáncer de colon, CE y un aumento significativo del riesgo para un número de otros tumores malignos como el de mama y ovario. En las familias afectadas por este síndrome, el CE se produce en el 4 a 11 por ciento de las mujeres a una edad mediana de 46 años , que es 15 a 20 años menos que la edad media de diagnóstico en la población general (42, 51, 52).

En la Tabla 6 se muestra un resumen de los factores de riesgo según Guía del 2010 de la *Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia (SEGO)*.

| 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 | |

Tabla 6. Factores de riesgo asociados al CE. Evidencia 2C. Consenso E. *Tomada (2)*

1.5 Tipos histológicos

La mayoría de los carcinomas endometriales son cánceres que se forman en las células las glándulas del endometrio, estos se llaman Adenocarcinomas de Endometrio. La clasificación histológica de carcinoma de endometrio de acuerdo con la OMS (*Organización Mundial de la Salud*) y la ISGP (*International Society of Gynecological and Pathology*) incluye diversas formas de CE (53-55).

1.5.1 ADENOCARCINOMA ENDOMETRIOIDE

Los adenocarcinomas endometrioides (AE) y sus variantes representan alrededor del 80% de los tumores y es el prototipo de CE tipo I (estrógeno dependiente). Se caracterizan por estar constituidos por glándulas que recuerdan a las del endometrio proliferativo. Este tipo muestra un espectro histológico que va desde tumores con formas bien diferenciadas (difíciles de distinguir de una hiperplasia compleja con atipias) hasta tumores mínimamente diferenciados que no sólo pueden confundirse con el carcinoma diferenciado, sino también con diversos sarcomas.

Un rasgo muy característico del AE es la presencia de al menos algunas estructuras glandulares tapizadas por un epitelio simple pseudoestratificado de células columnares, que tienen sus ejes largos dispuestos perpendicularmente a la membrana basal, con núcleos algo alargados que son también polarizados en la misma dirección. El tumor se considera menos diferenciado arquitecturalmente, conforme disminuyen las estructuras glandulares y aumentan proporcionalmente los nidos sólidos y las capas de células (Figura 4).

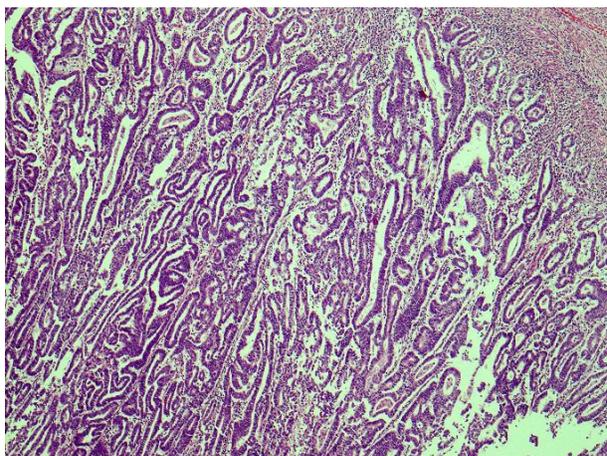


Figura 4. AE bien diferenciado.

En este tipo histológico para el *grado nuclear* se debe de tener en cuenta:

1. Sólo se toman en cuenta las células que forman parte del componente glandular, por lo que las células que forman parte de nidos sólidos o mórulas o estructuras escamosas no aumentan el grado del tumor.
2. La atipia nuclear (núcleos bizarros) sube el grado, por ejemplo de 1-2 o 2-3.
3. La presencia de atipia nuclear (núcleos bizarros), aún incluso en tumores predominantemente glandulares, puede indicar diferenciación *serosa* o de *células claras* más que diferenciación endometroide (*Figura 5*).

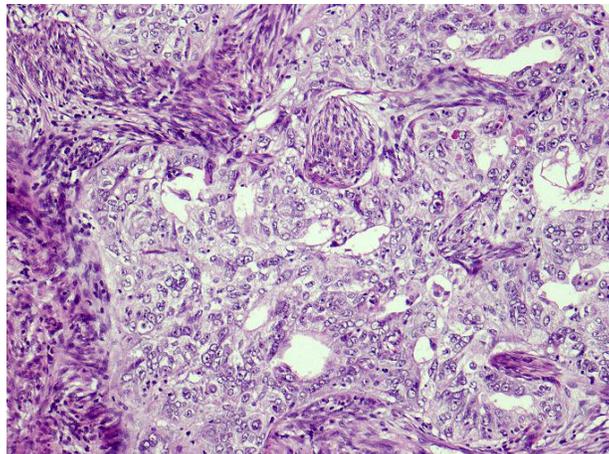


Figura 5. AE menos diferenciado debido a la presencia de atipia nuclear (núcleos bizarros).

- ❖ **Variedad con diferenciación escamosa.** Representa entre el 25-50% de los carcinomas endometrioides. La presencia de diferenciación escamosa tiene significación clínica porque no modifica la biología del tumor ni afecta al pronóstico. Los elementos morulares o escamosos no deben ser considerados como parte del componente sólido que incrementa el grado de un carcinoma endometrioide (56).
- ❖ **Variedad velloglandular.** Es la segunda variedad en frecuencia, representa entre el 15-30% de los AE. El comportamiento biológico es parecido al de los AE convencionales formando parte de un AE de bajo grado. Histológicamente, se observan numerosas frondas vellosas con un fino sostén vasculo-conectivo revestido por un epitelio prismático pseudoestratificado perpendicular a la membrana basal. Estos hallazgos contrastan con la arquitectura papilar más compleja y el alto grado nuclear de los *carcinomas serosos* o de *células claras*, con los que no se debe confundir. El tumor velloglandular es un tumor de bajo grado con un pronóstico excelente (57).

- ❖ **Variedad secretora.** Los AE ocasionalmente, estas compuestos de glándulas tapizadas por un epitelio que contiene voluminosas vacuolas de glucógeno (usualmente en posición subnuclear) que recuerda al endometrio secretor. Estos tumores tienen mínima atipia nuclear y es posible diagnosticarlos como adenocarcinomas solo en virtud de un patrón confluyente, cribiforme o vellosos glandular. Este tipo de patrón arquitectural puede ocupar toda la lesión tumoral o bien puede coexistir con un patrón endometriode convencional. Son tumores que por lo general están bien diferenciados y tienen buen pronóstico, sobre todo el carcinoma secretor puro (57).

- ❖ **Variedad ciliada.** Es una variante rara. Se considera esta variante cuando al menos el 75% de sus células son ciliadas. El problema es su diagnóstico diferencial histológico con una hiperplasia compleja atípica.

1.5.2 ADENOCARCINOMA MUCINOSO

Esta variedad representa entre un 1-9% de todos los carcinomas endometriales. Es un adenocarcinoma primario de endometrio en el cual las células contienen mucina intracitoplasmática. Tanto el AE como el adenocarcinomas de células claras pueden tener grandes cantidades de mucina intraluminal, pero sólo el adenocarcinoma mucinoso contiene la mucina dentro del citoplasma (*Figura 6*).

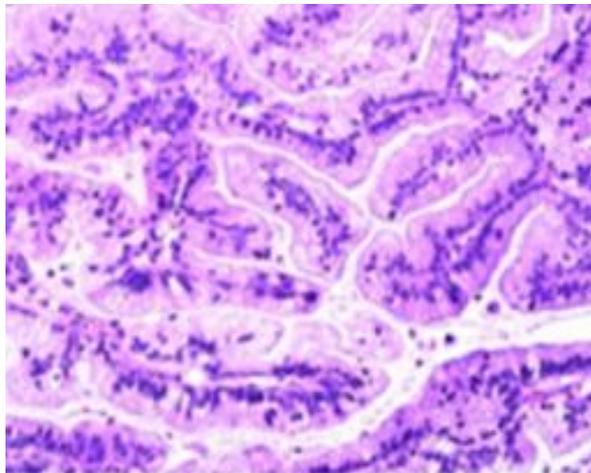


Figura 6. Adenocarcinoma mucinoso de endometrio. Todas las células tumorales en este campo contienen voluminosa mucina intracitoplasmática. *Tomada (54).*

1.5.3 ADENOCARCINOMA SEROSO

Esta variante histológica del CE tipo II (estrógeno no dependiente), representa el 5-10% de todos los CE. Se origina a partir del endometrio atrófico, a veces en el contexto de un pólipo endometrial. Histológicamente se basa en la presencia de papilas que tienen gruesos tallos fibrovasculares cubiertos por estructuras micropapilares secundarias, incluso terciarias con considerable exfoliación celular. Generalmente, las células y los núcleos, en lugar de columnares, son redondeados y carecen de una orientación perpendicular con respecto a la membrana basal. Frecuentemente se observan mitosis y células atípicas, bizarras y multinucleadas. Pueden existir nidos sólidos y focos de necrosis.

Los cuerpos de psamoma se encuentran en el 30% de los casos. Se considera un carcinoma de alto grado y no se aplican los criterios de gradación de los adenocarcinomas de endometrio de tipo I.

La forma de diseminación es similar al cáncer de ovario, extendiéndose a la cavidad peritoneal y pleural, localmente invade profundamente el miometrio y a los ganglios linfáticos (58) (*Figura 7*).

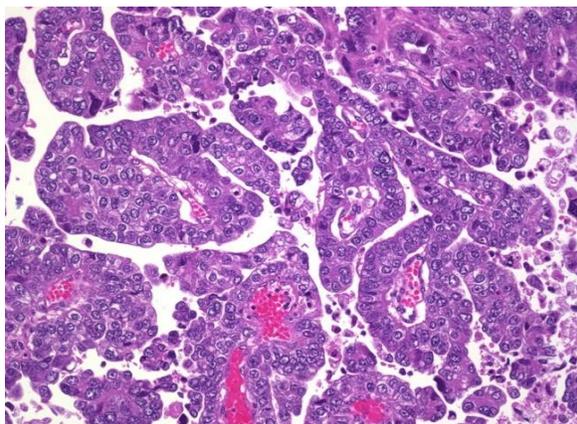


Figura 7. Adenocarcinoma seroso de endometrio. Tallos papilares grandes cubiertos por micropapilar con exfoliación de células tumorales.

1.5.4 ADENOCARCINOMA DE CÉLULAS CLARAS

Es la otra variante del CE tipo II (estrógeno no dependiente). Es menos común que el carcinoma seroso (1-5%), se presenta en mujeres postmenopáusicas. Al igual que el adenocarcinoma seroso, se diagnostica en fases avanzadas y tiene mal pronóstico. Por otra parte, el adenocarcinoma de células claras limitado al cuerpo uterino tiene considerablemente mejor pronóstico que el adenocarcinoma seroso en la misma etapa.

Histológicamente es un adenocarcinoma compuesto por células claras cargadas de glucógeno con forma de “tachuela” que se proyectan individualmente hacia la luz y hacia los espacios papilares. A diferencia del adenocarcinoma secretor contiene núcleos altamente pleomórficos grandes, a menudo con formas extrañas y multinucleadas. El patrón de crecimiento puede ser tubular, papilar, túbulo-quístico o sólido, muy frecuentemente, constan de una mezcla de dos o más de estos patrones. Raramente se observan cuerpos de

psamona. El AE de células claras es un carcinoma de alto grado y no se aplican los criterios de gradación de los AE de tipo I (*Figura 8*).

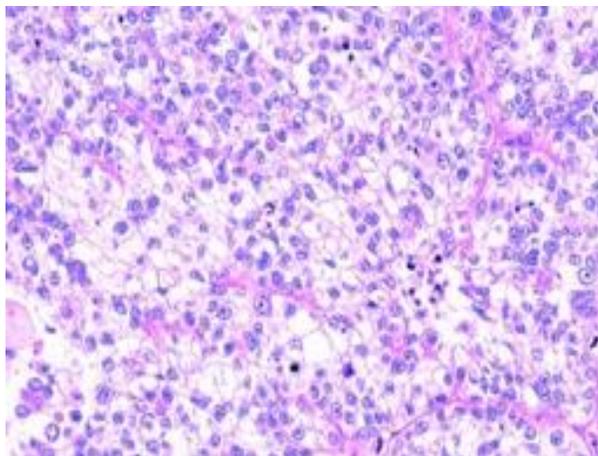


Figura 8. Adenocarcinoma de células claras de endometrio. El tumor tiene un patrón predominantemente sólido con ocasionales túbulos mal formados. *Tomada (54)*.

1.5.5 ADENOCARCINOMA MIXTO

Es un tumor compuesto de una mezcla de un tipo I (AE, incluyendo sus variantes o carcinoma mucinoso) y un carcinoma de tipo II (células serosas o claras) en el cual el tipo menor debe comprender por lo menos 10% del volumen total del tumor. El porcentaje del menor componente se debe indicar en el informe de patología. En general se acepta que el 25% o más de un tumor de tipo II, implica un mal pronóstico, aunque la importancia de proporciones menores no está bien establecida.

1.5.6 CARCINOMA DE CÉLULAS ESCAMOSAS

Es raro, se trata de un CE primario compuesto de células escamosas con distinto grado de diferenciación. El carcinoma de células escamosas ocurre generalmente en mujeres postmenopáusicas y se asocia a menudo con estenosis cervical y piometra. Su aspecto histológico se asemeja al carcinoma de células escamosas del cuello uterino, por lo que es necesario comprobar que no se trate de un carcinoma cervical con extensión al endometrio.

1.5.7 CARCINOMA DE CÉLULAS TRANSICIONALES

Es extremadamente raro, posee rasgos similares a los carcinomas del tracto urinario. En más del 90% del tumor está formado por células uroteliales de transición, dicho componente es a menudo grado 2 o 3 y tiene un patrón papilar. Siempre se mezcla con otro tipo de carcinoma, lo más frecuente endometrioide aunque también puede ser de células claras o seroso. El diagnóstico diferencial incluye el adenocarcinoma de células transicionales del ovario y de la vejiga con invasión del miometrio.

1.5.8 CARCINOMA DE CÉLULAS PEQUEÑAS

Es un tumor poco frecuente de endometrio que comprende menos del 1% de todos los carcinomas. La apariencia histológica es similar a la de carcinoma de células pequeñas en otros órganos sobre todo al de célula pequeña del pulmón. En contraste con carcinoma de células pequeñas en otros lugares en el tracto genital de la mujer, el pronóstico es mucho mejor en la enfermedad en estadio I con una supervivencia a 5 años de aproximadamente 60% (59).

1.5.9 CARCINOMA INDIFERENCIADO

Es un tumor que no tiene diferenciación glandular ni escamosa. Representa el 1-2% de todos los carcinomas endometriales y sus características epidemiológicas son similares a las del carcinoma endometrioide. Estos tumores a menudo expresan marcadores neuroendocrinos y su pronóstico es igual o peor al del carcinoma endometrioide grado 3.

1.6 Grado histológico

El grado sólo se utiliza para el AE incluyendo todas sus variedades y se subdivide en los siguientes grados de acuerdo con la FIGO (60-63).

- ❖ **G1/ bien diferenciado:** carcinomas en los que el patrón de crecimiento sólido es inferior al 5%.

- ❖ **G2/ moderadamente diferenciado:** carcinomas en los que el patrón de crecimiento sólido es está comprendido entre el 6% y el 50%.
- ❖ **G3/ poco o no diferenciado:** Carcinomas en los que el patrón de crecimiento sólido es superior al 50%.

Por tanto, el conocimiento de los grados nucleares tiene sentido para cambiar o mantener el grado (64).

- ❖ **Grado nuclear 1.** Carcinomas cuyas células presentan núcleos ovalados y de cromatina regularmente distribuida.
- ❖ **Grado nuclear 2.** Carcinomas cuyas células presentan núcleos que no corresponden ni al grado 1 ni al grado 3.
- ❖ **Grado nuclear 3.** Carcinomas cuyas células presentan núcleos pleomórficos marcadamente agrandados con una cromatina irregularmente distribuida de gránulos toscos y macro-nucléolos eosinofílicos.

Es importante que tener en cuenta los siguientes puntos a la hora de realizar la clasificación patológica (65).

- ❖ Si el tumor tiene un grado nuclear desproporcionado con relación al arquitectural, el grado puede incrementarse un punto. La atipia nuclear notable, apropiada para la arquitectura, eleva el grado de un grado 1 o grado 2 tumoral en 1.
- ❖ En los adenocarcinomas de células serosas y claras, la evaluación de la atipia nuclear tiene precedencia.

- ❖ Adenocarcinoma con diferenciación escamosa, se gradúan de acuerdo con el grado nuclear del componente glandular.

1.7 Manifestaciones clínicas

El CE es una neoplasia que produce síntomas en su fase precoz, en el los 68% de los casos se diagnostican en una etapa temprana, el motivo de consulta de las pacientes es un sangrado anómalo, especialmente en mujeres postmenopáusicas o con factores de riesgo. Hay que tener en cuenta que una mujer postmenopáusica, se considera como tal, cuando no ha presentado hemorragia alguna de origen endometrial en el plazo de un año desde su última regla, una vez descartada otras causas de amenorrea. La definición de metrorragia es cualquier hemorragia vaginal, procedente del útero, no asociada al ciclo menstrual por su ritmo o por la cantidad de flujo.

La metrorragia es el síntoma más frecuente de cáncer de endometrio ya que el 90% de las pacientes con CE presentan metrorragias (66). Sin embargo, en sólo el 10% de los casos de metrorragias se debe a CE (67). Existen múltiples causas de metrorragia postmenopáusicas como atrofia del endometrio (60-80%), THS (15-25%), pólipos endometriales (2-12%), hiperplasia endometrial (5-10%) y el CE (10%) (68). En las mujeres premenopáusicas se considera anormal cualquier hemorragia anormal, bien por la duración o por la cantidad.

La leucorrea sanguinolenta es la sangre mezclada con contenido purulento, es el síntoma más frecuente después de la metrorragia. Otros síntomas inespecíficos son astenia, pérdida de peso, anemia o dolor (durante la micción o coito), son más comunes en las etapas posteriores de la enfermedad. Algunos estudios han informado de que la enfermedad

está más avanzada al momento del diagnóstico en las mujeres premenopáusicas, debido a un retraso en la sintomatología (69).

Se debe sospechar un CE en los siguientes casos:

- ❖ Paciente postmenopáusica asintomática con hallazgo ecográfico de hidro, pio o hematometra u otros hallazgos sospechosos por técnicas de imagen.
- ❖ Paciente postmenopáusica asintomática con hallazgos de sospecha en la citología cérvico-vaginal.
- ❖ Perimenopáusica con metrorragias no relacionadas con la menstruación.
- ❖ Mujeres premenopáusicas con metrorragias anormales, particularmente si se asocian a antecedentes de anovulación.

1.8 Diagnóstico

El CE suele ser diagnosticado en sus primeras etapas porque la mayoría de las mujeres consultan de forma rápida por hemorragia vaginal después de la menopausia. Es necesario disponer de un método fiable y precoz, para el diagnóstico diferencial de las posibles causas de metrorragia postmenopáusica.

Hay que sospechar CE, ante toda mujer premenopáusica que presente alteraciones menstruales, sobre todo si se acompañan factores de riesgo y en todas las mujeres postmenopáusica que refiera metrorragia y menos frecuentemente otros síntomas como leucorrea o dolor pélvico.

Las pruebas de diagnóstico más frecuentemente utilizados para investigar la causa de la hemorragia son la Ecografía Transvaginal (ETV), Histeroscopia, Biopsia y Legrado

endometrial. Actualmente, la ETV es la primera prueba diagnóstica a realizar a toda mujer con metrorragia. Esta aportación se basa en su capacidad para detectar engrosamientos significativos del endometrio, permitiendo seleccionar a las que deben ser estudiadas con otras pruebas, como la histeroscopia.

El diagnóstico definitivo de CE es histológico, se realiza con mayor frecuencia mediante histeroscopia diagnóstica y toma de biopsia, aunque también puede ser con biopsia ambulatoria (70).

1.8.1 ETV

La primera aportación de la ETV en el diagnóstico de CE, es seleccionar a las pacientes que se deben estudiar con métodos más invasivos, como la histeroscopia, para conseguir una confirmación histológica de la causa de un engrosamiento endometrial anormal.

La apariencia ecográfica más característica y frecuente del CE es un engrosamiento del endometrio, ecogénico, con bordes imprecisos y contenido heterogéneo, debido a hemorragia y necrosis intratumorales que condicionan la aparición de áreas hipoecogénicas irregulares en su interior. Otras veces, sin embargo, puede presentar límites bien definidos y estructura uniforme. En casos más avanzados, existe invasión del miometrio observándose cómo el endometrio ecogénico se introduce en el miometrio, más hipoecogénico, a modo de digitaciones irregulares (*Figura 9*). También es un signo de enfermedad avanzada la extensión al cérvix, en la que se aprecia un aumento de espesor del canal endocervical ocupado por material ecogénico e irregular. Otras veces la forma de presentación del CE es una masa polipoidea irregular y rodeada de líquido en cavidad, que puede mostrar en parte un componente «sólido» por sangre, coágulos o detritus. El endometrio engrosado

patológico, plantea diagnóstico diferencial con otros diagnósticos, fundamentalmente, hiperplasia y pólipo endometrial (71).



Figura 9. Adenocarcinoma endometrio. Endometrio muy engrosado y pérdida de la interfase endometrio-miometrio. *Tomada (72).*

La ETV, también es una técnica que permite la realización de biopsias dirigidas, siendo más sensible que la biopsia a ciegas (73). La ETV se puede combinar con la histerosonografía y el Doppler 3D, pero no hay estudios suficientes para introducirlas de forma rutinaria. La histerosonografía consiste en introducir suero fisiológico (5-15 ml) a la vez que se está realizando la ETV. Esta técnica combinada mejora la sensibilidad de la ETV y proporciona una mejor visualización de la cavidad endometrial, diferenciando mejor entre patología focal y difusa (74). La ecografía Doppler es útil para diferenciar patología benigna endometrial de patología maligna en mujeres con metrorragia y endometrio engrosado en ETV. La sensibilidad y la especificidad del Doppler para el diagnóstico del CE es de 78,8% y 100% respectivamente (75) (*Figura 10*).



Figura 10. Adenocarcinoma de endometrio. Tumoración en cavidad endometrial heterogénea, con vascularización en su interior con estudio Doppler color.

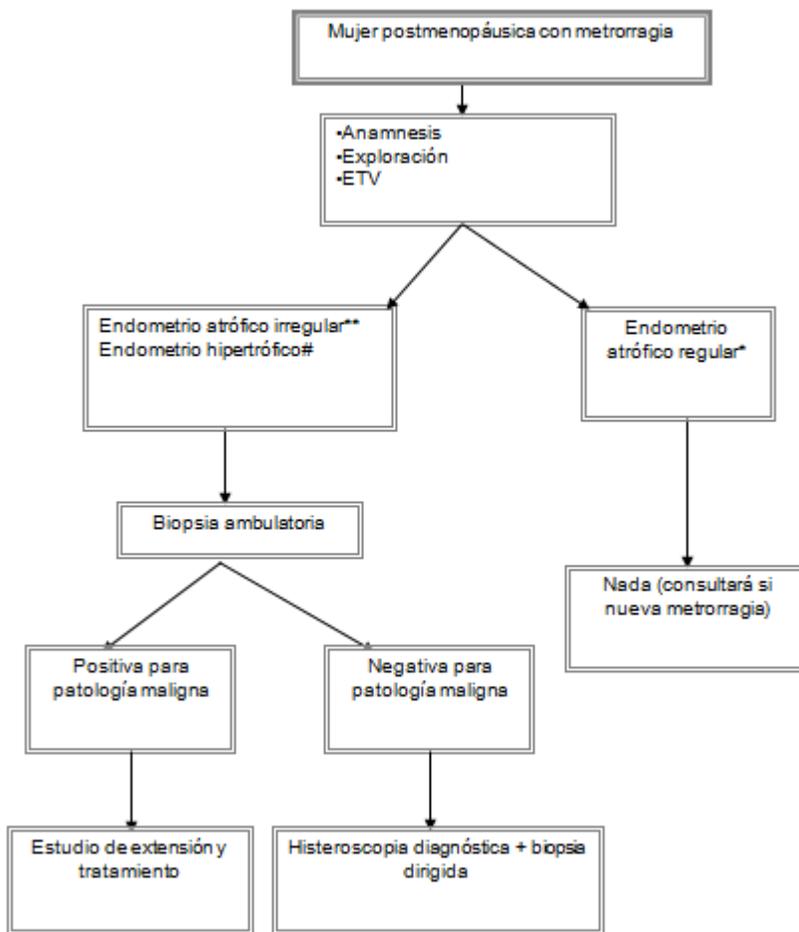
En mujeres postmenopáusicas con metrorragia, de todos los trabajos realizados utilizando el *grosor endometrial*, destaca como más representativas el realizado por *Karlsson et al.* Este trabajo concluye en que en las mujeres con metrorragia postmenopáusica con espesor endometrial < 5 mm parece razonable abstenerse de realizar biopsia. La determinación con ETV del espesor de la capa endometrial con un punto de corte de 5 mm puede discriminar adecuadamente entre endometrios patológicos y atróficos, tanto en mujeres con clínica. La sensibilidad y especificidad de la ETV fueron del 100% y 75% respectivamente, utilizando como punto de corte los 5 mm (76-78).

El punto de corte de 5 mm no se puede llevar a cabo para las mujeres de origen asiático, para quienes un estudio reciente sugiere que un 3 mm de corte debe ser utilizado (79). Tampoco está justificado la utilización del grosor endometrial para la detección del CE en mujeres asintomáticas postmenopáusicas que toman THS (80).

En otro trabajo publicado, por *Serna et al.* (81), determinó en su estudio, que la ETV, teniendo en cuenta su simplicidad y bajo costo relativo, debería ser obligatoria su realización en mujeres con sospecha de CE. Según los hallazgos de la ETV se clasifican en:

- ❖ **Endometrio atrófico y regular:** lo definimos como un endometrio <5 mm en su parte más gruesa pero que es ecogénicamente homogéneo, sin resaltes (*).
- ❖ **Endometrio atrófico e irregular:** lo definimos como un endometrio <5 mm en su parte más gruesa pero que es ecogénicamente heterogéneo, con áreas más hipo o hiperrefringentes (**).
- ❖ **Endometrio hipertrófico:** lo definimos como un endometrio ≥ 5 mm en su parte más gruesa (#).

Según este estudio, se elabora y se implanta un protocolo diagnóstico en nuestro hospital, Complejo Universitario Hospitalario de Albacete (CHUA), basado en que ante cualquier mujer postmenopáusica que consulta por metrorragia se deriva al Servicio de Ginecología donde se realiza anamnesis, exploración física y ETV. Si en la ETV se visualiza un endometrio atrófico y regular, no se realizan otros estudios, advirtiéndole a la paciente de la necesidad de consultar si repite la clínica control clínico en unos 3 meses. En cambio, si el endometrio fuera atrófico pero irregular o hipertrófico, se indica la realización de biopsia ambulatoria. Si los hallazgos de la anatomía patológica son positivos para células malignas se realiza estudio de extensión y tratamiento. Si el resultado es negativo para células malignas, en este grupo de pacientes, estaría indicada la realización de histeroscopia diagnóstica y biopsia dirigida (*Algoritmo 1*).



Algoritmo 1. Protocolo de actuación en mujeres postmenopáusicas en nuestro hospital (81).

1.8.2 BIOPSIA AMBULATORIA

El diagnóstico histopatológico puede ser obtenido mediante biopsia a ciegas (*cánula de Cornier, Novak o Randall*) o mediante histeroscopia (*Figura 11*). En un 28% la biopsia endometrial no es diagnóstica o insuficiente y en un 15-30% de los pacientes preoperatorios con grado histológico 1 en la biopsia diagnóstica posteriormente acaban siendo un grado 2 o 3 en la pieza quirúrgica. Esto puede ser debido a una muestra insuficiente o un engrosamiento focal, que no es biopsiado. Sin embargo cuando la muestra es suficiente permite detectar el CE en un 99% de los casos. Algunos autores están a favor de realizar la

biopsia en todas las pacientes con metrorragia, pero la mayoría de los autores consideran la ETV como una prueba inicial en las mujeres con clínica, con una alta sensibilidad para indicar la biopsia sólo cuando el endometrio esté engrosado 5 mm o más o se visualice un endometrio atrófico pero irregular, como hemos comentado anteriormente (6, 81).

La biopsia ambulatoria debería reservarse para los pacientes con endometrio homogéneo mediante ETV, mientras que la biopsia con histeroscopia dirigida con ETV debería realizarse a aquellas pacientes con endometrios en el que destaca un engrosamiento focal (81, 82).

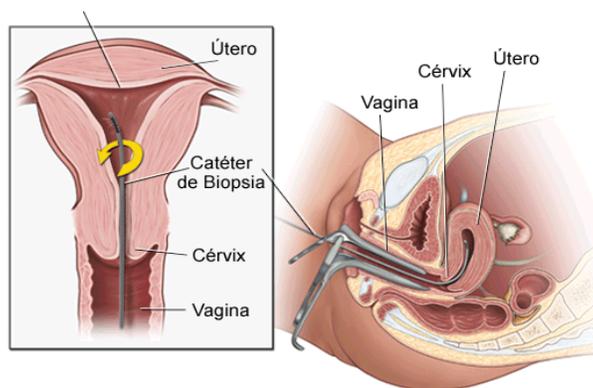


Figura 11. Tomada de: <http://healthcare.utah.edu/healthlibrary/health-lib-image.php?imageid=155195>

1.8.3 HISTEROSCOPIA DIAGNÓSTICA

Es una técnica exploratoria endoscópica que visualiza el interior de la cavidad uterina y del canal endocervical, permite detectar patología focal y realizar biopsias endometriales dirigidas. Es un método inocuo, sencillo y eficaz, que se puede realizar de forma ambulatoria, utilizando histeroscopios finos. Sin embargo, debe usarse de forma cauta y en combinación con otros métodos para mejorar su precisión diagnóstica (83, 84). La histeroscopia es más precisa en la detección de lesiones intracavitarias que la biopsia a

ciegas. La especificidad y VPP de la histeroscopia en los casos de metrorragia es del 100%, pero en la práctica, la tasa de FN es del 2% al 4%, debido a la variabilidad operador-dependiente para detectar lesiones endometriales anormales (83). La ETV pasaría a ser la prueba de cribado inicial seguida de una biopsia endometrial y la histeroscopia se convertiría en la prueba diagnóstica de “gold estándar”, debido a su capacidad para visualizar directamente el endometrio y realizar biopsias dirigidas (73, 85) (Figura 12).

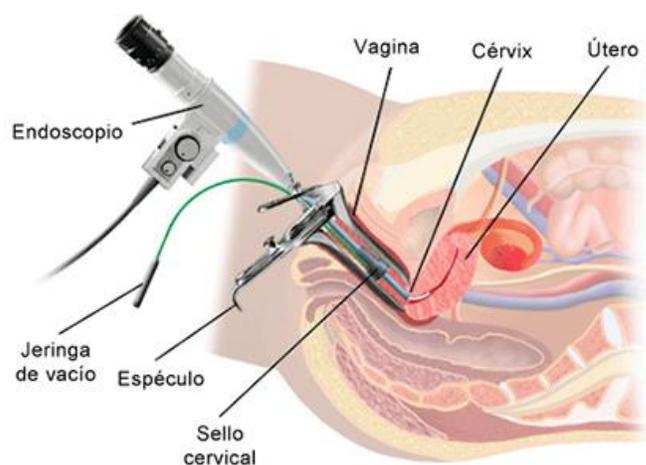


Figura 12. Imagen de histeroscopia. <http://centrogye.com/wp-content/uploads/2015/09/histeroscopia.jpg>

1.8.4 LEGRADO FRACCIONADO

El legrado fraccionado ha pasado a un segundo plano, estando indicada en aquellos casos en los que la biopsia no proporciona suficiente tejido, o los resultados anatomopatológicos de la biopsia son inespecíficos.

También está indicada en los casos que es necesario la realización de un legrado terapéutico (84). Este procedimiento se realiza bajo anestesia general, se dilata el cuello uterino y con un instrumento especial se raspa el tejido desde el interior del útero. Este procedimiento se puede realizar con o sin histeroscopia. El legrado tiene una sensibilidad

para el diagnóstico de patología maligna, según estudios recientes, similar a la biopsia ambulatoria.

Las biopsias endometriales y el legrado fraccionado, son técnicas muy sensibles y precisas para el diagnóstico de CE, con buenos resultados también para el diagnóstico de CE de alto grado, incluyendo tumores con histología no endometroide (86).

1.9 Cribado

El cribado en el cáncer de endometrio según las recomendaciones de la *National Guideline Clearinghouse* (NGC) en sus Guías sobre la detección precoz del cáncer avaladas por la *American Cancer Society* (ACS), divide a las mujeres en riesgo normal, elevado y alto, estableciendo unos criterios de actuación según el grupo de riesgo (87-90).

- ❖ **Mujeres con riesgo normal.** El cribado de CE no está indicado en mujeres sin factores de riesgo. El diagnóstico, como hemos explicado en el apartado anterior, se suele realizar en estadios iniciales ante la presencia de síntomas de alerta, fundamentalmente en hemorragias anormales. En este grupo, sobre todo en mujeres postmenopáusicas, se recomienda información sobre los síntomas del CE, para que lo consulten lo antes posible con su médico.

- ❖ **Mujeres con riesgo elevado.** Este grupo está formado por mujeres con terapia estrogénica sin gestágenos, menopausia tardía, terapia con TMX, nuliparidad, infertilidad o fallo ovulatorio, obesidad, DM e HTA. Los resultados de la literatura revisada por la *NGC* muestran que no se puede recomendar tampoco cribado en este grupo de población. Estas mujeres deben de ser informadas de los síntomas del CE y del beneficio potencial, riesgos y limitaciones del cribado para la detección precoz del CE.

- ❖ **Mujeres de Alto riesgo.** La ACS recomienda el cribado anual para el CE mediante biopsia endometrial a mujeres de más de 35 años, mujeres con historia personal o familiar de HNPCC. En este grupo de pacientes se recomienda el cribado por la alta incidencia de CE, aunque en la actualidad no haya suficiente evidencia que soporte esta actitud. De acuerdo con los criterios del *Cancer Genetics Studies Consortium Task Force* se consideran mujeres de alto riesgo las mujeres portadoras de la mutación del HNPCC y mujeres que tienen una alta probabilidad de ser portadoras de la mutación, en ausencia de estudios genéticos, por tener la mutación alguna mujer de la familia.

1.10 Estudio de extensión

Una vez alcanzado el diagnóstico de CE es necesaria una evaluación completa de la paciente con anamnesis y exploración física cuidadosas. La estadificación del CE es quirúrgica, por lo que el objetivo del estudio preoperatorio es establecer la extensión del tumor y elegir el tratamiento más adecuado para una correcta planificación quirúrgica. El estudio prequirúrgico de las pacientes con CE debe incluir:

- ❖ Historia clínica detallada.
- ❖ Exploración ginecológica con biopsias de las lesiones sospechosas.
- ❖ Cistoscopia y/o rectoscopia, ante la sospecha de afectación de estos órganos.
- ❖ Como en cualquier estudio preoperatorio, en el CE se incluirá una analítica sanguínea completa, un electrocardiograma y una radiografía de tórax.

- ❖ Pruebas de imagen complementarias: Resonancia Magnética (RM) y la Tomografía Computarizada Multidetector (TCMD).

Se necesita confirmación histológica para catalogar el tumor de alto o bajo riesgo de metástasis ganglionar, y las pruebas de imagen pueden ayudar a determinar la invasión miometrial y la sospecha de ganglios sospechosos (Nivel de Evidencia C). La realización de pruebas de imagen complementarias antes de la intervención quirúrgica intenta determinar la profundidad de la invasión miometrial, infiltración del cérvix, extensión extrauterina y afectación a distancia.

El *Colegio Americano de Radiología* considera a la RM la prueba de imagen más exacta para valorar la extensión tumoral local, porque proporciona una excelente visualización de los tejidos adyacentes y por su capacidad multiplanar (91). En mujeres con contraindicaciones absolutas para su realización de RM está indicada la realización de TCMD abdómino-pélvico que junto con los hallazgos en ETV, contribuyen a una estadificación, aunque no tan exacta como en la RM (*Tabla 7*). La RM es también la mejor modalidad de imagen, en comparación con la tomografía de emisión de positrones (PET) con o sin TCMD, para la detección de metástasis en los ganglios linfáticos (92).

Respecto a la TCMD con contraste intravenoso (CIV) no hay muchos estudios sobre la utilidad de esta técnica en la estadificación local del CE. Existen algunos estudios que dicen que la exactitud para detectar CE del 61-76% y concluyen con que la TCMD es un pobre predictor de la invasión miometrial y de la afectación cervical; con una sensibilidad y especificidad para la invasión miometrial del 82 % y del 43% respectivamente y para la invasión cervical del 25 % y 70% respectivamente (6, 93). La TCMD, está indicada en el CE para la valoración de la enfermedad extrapélvica (adenopatías retroperitoneales y

metástasis a distancia), en casos de sospecha de CE avanzado en el tipo I y en todos los CE tipo II. (Figura 13, Figura 14, Figura15, Figura 16).

| |
|---|
| Marcapasos cardíacos o implantes desfibriladores |
| Catéteres con elementos metálicos que pueden producir quemaduras |
| Clips vasculares no RM-compatibles. |
| Prótesis valvulares cardiacas no RM-compatibles |
| Bombas de medicación (insulina, quimioterapia o analgesia) |
| Implantes cocleares en el oído interno |
| Cuerpos extraños metálicos en ojos y otros lugares con riesgo vital (intracraneales, canal raquídeo, grandes vasos, hígado). |

Tabla 7. Contraindicaciones absolutas para realización de RM.

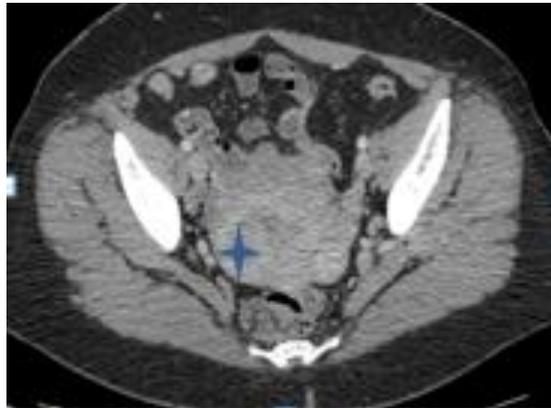


Figura 13. TCMD abdomino-pélvico con CIV. CE avanzado, se observa una tumoración uterina mal definida heterogénea en la pared lateral derecha uterina, con captación heterogénea de contraste (estrella azul).



Figura 14. TCMD abdomino-pélvico con CIV. En segmento VII metástasis hepática (punta de flecha), en el contexto de un CE avanzado.

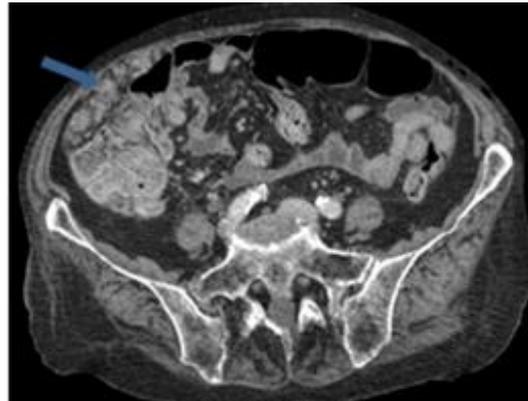


Figura 15. TCMD pélvico con CIV. CE localmente avanzado con carcinomatosis peritoneal (punta de flecha).



Figura 16. TCMD abdomino-pélvico con CE. Adenopatía retroperitoneal adyacente a la vena cava inferior (punta de flecha).

1.11 Estadificación

La finalidad de cualquier sistema de estadificación es clasificar a los pacientes según el estado de la enfermedad en diferentes grupos pronósticos. La estadificación de cualquier cáncer debe de ser reproducible y práctica, la unificación de criterios que deben ser establecidos para permitir la planificación del tratamiento, evaluar la respuesta del tumor, predecir el pronóstico y permitir que la información sea intercambiada entre diferentes especialistas (94).

1.11.1 VÍAS DE DISEMINACIÓN

Es muy importante la fisiología de la diseminación del CE para comprender la necesidad de una correcta estadificación y prevenir recidivas tumorales. El tumor puede iniciarse en cualquier localización de la cavidad endometrial, preferentemente en el fondo y cara posterior, extendiéndose luego a todo el endometrio. Las vías de diseminación son: extensión directa, linfática, transtubárica y hematológica (20, 95-97).

- ❖ **Extensión directa.** Esta es la principal vía de diseminación, produce invasión del miometrio y posteriormente a la serosa uterina. Se puede extender hacia el cuello uterino, las trompas de Falopio y al final a la vagina y los tejidos parametriales. La vía anatómica por la que se afecta el cérvix no está muy definida, puede ser debida a una diseminación superficial contigua, invasión de los planos tisulares profundos y diseminación linfática (98, 99).
- ❖ **Linfática.** Incluye extensión a los ganglios linfáticos pélvicos, que drenan el obturador el medio y partes inferiores del útero o la ilíaca común y extensión a los ganglios linfáticos paraaórticos que drenan el cuerpo superior y fondo del útero. Aunque raramente, puede haber afectación de los ganglios paraaórticos sin

afectación de los ganglios pélvicos, se puede producir debido a la diseminación a través del ligamento infundíbulo pélvico. También se sospecha que esta vía está involucrada en las metástasis vaginales ya que se encuentran casos en ausencia de compromiso cervical (100).

- ❖ **Transtubárica.** Puede producir infiltración peritoneal, sobre todo en los casos de carcinoma papilar seroso y de células claras. La presencia de células malignas en los lavados peritoneales y el desarrollo de metástasis intrabdominales diseminadas en algunas pacientes con estadios iniciales sugieren que las células podrían exfoliarse del tumor primario y transportarse a la cavidad peritoneal mediante flujo retrógrado por las trompas de Falopio. No obstante también pueden participar otros mecanismos ya que hay descritos en la literatura casos de mujeres con ligadura de trompas y citología positiva (101).
- ❖ **Hematógena.** Se producen en los ganglios linfáticos distantes, epiplón y pulmón principalmente y menos frecuente en hígado, huesos y cerebro.

1.11.2 ESTADIFICACIÓN QUIRÚGICA

En el año 1958, es la FIGO la primera organización, que elabora y propone normas para la estadificación de los cánceres ginecológicos, al darse cuenta que la tasa de resultados y de recurrencia depende del estadio del tumor al diagnóstico. En 1966 la *Unión Internacional Contra el Cáncer* (UICC) y en 1976 la *Comisión Americana Contra el Cáncer* (AJCC) establecieron su propio sistema de estadificación. Desde entonces la FIGO, la UICC y la AJCC, han intentado coordinar sus esfuerzos para adoptar un único sistema de estadificación. En 1971 se propuso una nueva clasificación de la FIGO para el CE,

utilizando la estadificación clínica y añadiendo el factor pronóstico de grado de diferenciación histológica del tumor. Esta estadificación se basa en el tamaño del útero (menor o mayor de 8 cm de profundidad) se utilizó para diferenciar entre el tipo IA y IB, y añadiendo el grado de diferenciación histológica, se distinguían 6 subtipos en el estadio. Para la realización de la estadificación clínica se realizaba legrado fraccionado bajo anestesia, histeroscopia, cistoscopia, rectoscopia y radiografía de tórax y ósea. Este sistema se sigue utilizando todavía en pacientes con contraindicación quirúrgica (*Tabla 8*) (102).

En la década de los 70 y principios de los 80, se realizaron varios estudios sistemáticos de evaluación quirúrgica y patológica de la diseminación de la enfermedad, con especial interés en el estudio de los ganglios linfáticos pélvicos y paraaórticos, llegándose a la conclusión de que el 25% de los pacientes con estadio I de CE tenían afectación fuera del cuerpo uterino. La mayor frecuencia de infiltración de los ganglios linfáticos pélvicos se correlacionaba con un grado 3 de diferenciación tumoral y con la mayor profundidad en la invasión del miometrio. La FIGO define los criterios para la estadificación y el tratamiento inicial del CE desde el año 1988 y decide que para lograr una adecuada estadificación del CE, ésta debe realizarse quirúrgicamente. El procedimiento quirúrgico estándar debe incluir:

- ❖ Histerectomía total extrafascial y salpingooforectomía bilateral.
- ❖ Toma de citología peritoneal.
- ❖ Biopsia de cualquier zona sospechosa intra o retroperitoneal.
- ❖ Omentectomía inframesocólica en carcinomas de alto riesgo (subtipos histológicos seroso-papilares y células claras).

❖ Linfadenectomía o muestreo ganglionar pélvico y paraaórtico.

La estadificación FIGO de 1988, independientemente de grado histológico, considera el espesor del miometrio separado en dos mitades, y así el estadio I se divide en estadio IA (tumor limitado al endometrio), IB (tumor con invasión miometrial menor del 50 %), IC (tumor con invasión igual o mayor del 50 % del miometrio).

El estadio II, con afectación del cuello uterino, se divide en estadio IIA (invasión de las glándulas endocervicales) y estadio IIB (invasión del estroma cervical).

El estadio III, con afectación extrauterina, se divide en estadio IIIA (invasión de la serosa y/o anejos y citología peritoneal positiva), IIIB (invasión de la vagina) y IIIC (extensión de ganglios pélvicos y/o retroperitoneales). Por último el estadio IV, con afectación fuera de la pelvis verdadera, se divide en estadio IV A con afectación de la mucosa vesical y/o recto y en el estadio IV B con metástasis a distancia incluyendo ganglios inguinales (*Tabla 9*) (*Figura 17*).

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

Tabla 8. Estadios clínicos del CE según FIGO 1971

| CÁNCER DE ENDOMETRIO. FIGO 1988 | |
|--|---|
| Estadio I | Tumor confinado al cuerpo del útero |
| IA | Tumor limitado al endometrio |
| IB | Invasión de menos del 50% del miometrio |
| IC | Invasión igual o mayor al 50% del miometrio |
| Estadio II | Invasión del cérvix |
| IIA | Invasión de las glándulas endocervicales |
| IIB | Invasión del estroma cervical |
| Estadio III | Extensión local y/o regional |
| IIIA | Invasión de la serosa y/o anejos y/o citología peritoneal positiva |
| IIIB | Invasión de la vagina |
| IIIC | Extensión a ganglios pélvicos y/o retroperitoneales |
| Estadio IV | Tumor que invade la mucosa de la vejiga y/o metástasis a distancia |
| IVA | Afectación a mucosa vesical y/o colónica |
| IVB | Metástasis a distancia, incluyendo los ganglios inguinales |

Tabla 9. Estadios clínicos del CE según FIGO 1988

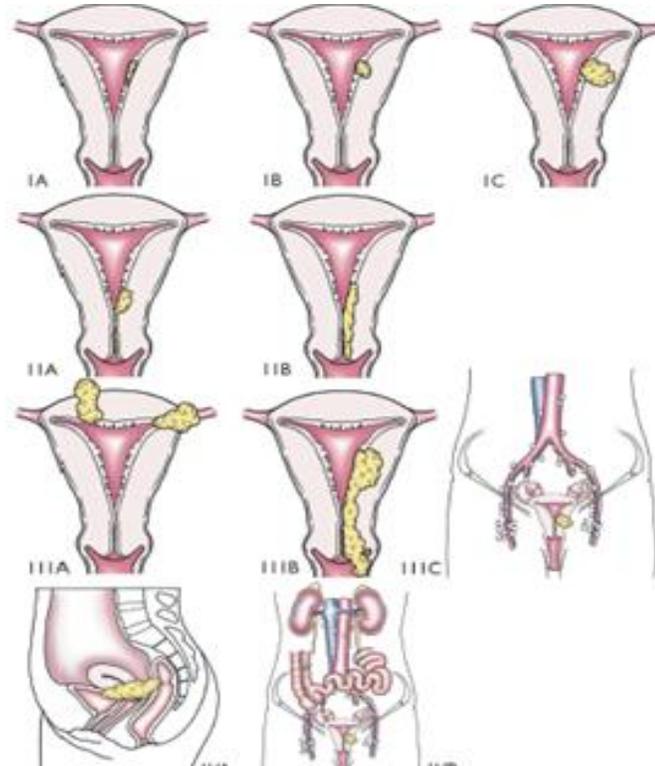


Figura 17. Estadificación FIGO 1988. Tomada (103).

Los cambios en la comprensión de la biología del tumor condujo a una actualización en el sistema de estadificación de la FIGO en junio de 2009. La FIGO recabó y analizó una gran cantidad de datos de diferentes instituciones de todo el mundo, para identificar factores pronósticos y elaborar así una nueva clasificación para el CE que se ha publico en Enero de 2010. Estos cambios en los sistemas de estadificación del CE se producen para responder a los cambios en el conocimiento de la etiología del tumor, patogenia y genética (104) (*Tabla 10*).

- ❖ **Estadio I.** El estadio IA y el IB de la clasificación antigua se fusionan. En ausencia de infiltración linfática no se observaban diferencias de supervivencia significativas en pacientes sin infiltración del miometrio y aquellas pacientes que presentaban una invasión menor del 50% del espesor del miometrio. En la nueva clasificación de la FIGO, el estadio IA incluye a las pacientes sin infiltración miometrial o con infiltración miometrial menor al 50%. En el estadio IB la infiltración miometrial es igual o superior al 50% del espesor del miometrio. La incidencia de ganglios linfáticos metastásicos (pélvicos, paraaórticos o ambos) es de un 3% en el estadio IA y de un 46% en el estadio IB en la nueva clasificación. Esto tiene importantes implicaciones terapéuticas, a la hora de establecer grupos de riesgo y valorar la indicación de linfadenectomía de forma sistemática.
- ❖ **Estadio II.** Desaparecen los subtipos IIA y IIB. El estadio II únicamente incluye en la nueva clasificación a las pacientes con invasión del estroma cervical, habiendo desaparecido los subtipos IIA y IIB. La invasión de las glándulas endocervicales del cuello uterino, sin invasión del estroma (estadio IIA en clasificación previa) ahora es considerada como estadio I.

❖ **Estadio III.** El estadio III A sigue considerando la invasión de la serosa y anejos, pero sin considerar en la FIGO actual la citología positiva. En el estadio III, la invasión parametrial, que no estaba incluida en la estadificación previa, en la nueva, se establece como estadio IIIB cuando se objetiva infiltración del parametrio. El antiguo estadio IIIC, en la clasificación actual se divide en IIIC1 si hay evidencia de ganglios pélvicos positivos y IIIC2 si hay ganglios retroperitoneales positivos, independientemente de la infiltración o no de los ganglios pélvicos. Esta separación entre afectación de ganglios pélvicos y retroperitoneales se ha realizado para poder evaluar mejor el pronóstico, que empeora notablemente cuando hay infiltración de los ganglios retroperitoneales.

En la antigua clasificación la citología peritoneal positiva correspondía a un estadio IIIA. Sin embargo, en la clasificación actual, la citología peritoneal positiva ha sido eliminada como criterio de estadificación, aunque deberá indicarse en el informe, ya que el resultado de múltiples muestreos de lavados peritoneales en términos de supervivencia, es muy variable.

El resumen de todos los cambios entre la estadificación FIGO del 1988 y del 2010 se resumen en:

❖ Tabla 11 y Figura 18.

| CÁNCER DE ENDOMETRIO. FIGO 2010 | |
|--|---|
| Estadio I | Tumor confinado al cuerpo del útero e invasión de las glándulas endocervicales |
| IA | Tumor limitado al endometrio o invasión de menos del 50% del miometrio |
| IB | Invasión igual o mayor al 50% del miometrio |
| Estadio II | Invasión del estroma cervical |
| Estadio III | Extensión local y/o regional |
| IIIA | Invasión de la serosa y/o anejos |
| IIIB | Invasión de parametrios y/o vagina |
| IIIC | Extensión a ganglios pélvicos y paraaórticos (IIIC1 Ganglios pélvicos positivos, IIIC2 Ganglios paraaórticos positivos) |
| Estadio IV | Tumor que invade la mucosa de la vejiga y/o metástasis a distancia |
| IVA | Afectación a mucosa vesical y/o colónica |
| IVB | Metástasis a distancia, incluyendo los ganglios inguinales |

Tabla 10. Estadificación del CE según la FIGO 2010. Puede ser G1, G2 o G3. Citología positiva no modifica el estadio (105).

| | |
|----------------------|---|
| Estadio IA | Unifica los estadios IA (confinado a endometrio) y estadio IB (infiltración del miometrio < 50 %) |
| Estadio II | Equivale al antiguo estadio IB. Infiltración del estroma cervical. La afectación mucosa no sobrestadifica |
| Estadio IIIA | Desaparece el lavado peritoneal positivo como criterio de estadificación, aunque sigue recomendándose |
| Estadio IIIC1 | Adenopatías pélvicas positivas |
| Estadio IIIC2 | Adenopatías paraaórticas positivas |

Tabla 11. Cambios respecto a la clasificación FIGO 1988 y la del 2010.

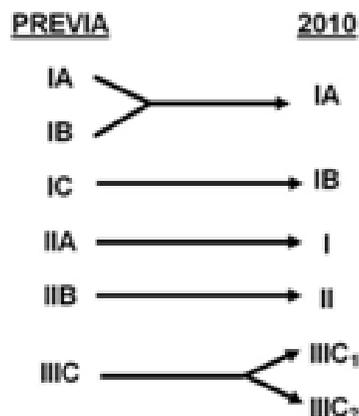


Figura 18. Resumen de los cambios entre la estadificación FIGO de 1988 y la del 2010

En un estudio prospectivo se comparan los resultados de la antigua estadificación FIGO del 1988 con la nueva FIGO del 2010 y los hallazgos anatomopatológicos (AP) fueron utilizados como *gold standard*. La precisión de la RM en la estadificación del CE en estadio I, II, III, y IV utilizando la antigua FIGO fue del 80%, 89%, 90% y el 99% respectivamente, en comparación con 87%, 97%, 90% y el 99% respectivamente al utilizar la nueva FIGO (106, 107). La nueva estadificación FIGO se simplifica y da una mejor precisión en la evaluación del CE estadio I y II, así como un valor pronóstico más alto (108).

1.12 Factores pronósticos

El pronóstico del CE se ve influido por diferentes factores, incluyendo el estadio de la enfermedad en el momento del diagnóstico, grado histológico, tipo histológico, profundidad de la invasión del miometrial y afectación de los ganglios linfáticos (109, 110). Los sitios más frecuentemente observadas de recaída del CE son los ganglios linfáticos, la vagina, el peritoneo y pulmón aunque los factores de peor pronóstico son la enfermedad recurrente en hígado y bazo (111).

El grado histológico del carcinoma y la profundidad de la invasión del miometrio son altamente predictivos de la extensión de la enfermedad y se correlaciona fuertemente con el riesgo de metástasis en los ganglios linfáticos y en la supervivencia del paciente (7, 112).

- ❖ **Grado histológico.** El grado histológico es un factor pronóstico importante, define el porcentaje de tejido sólido en los tumores y es, por tanto, un criterio arquitectural que nos ayuda a establecer la agresividad del mismo a mayor grado. Se aplican exclusivamente al tipo I y abarca desde los muy bien diferenciados hasta los casi completamente indiferenciados. La valoración del grado histológico de los tipo II no es útil para predecir el pronóstico. El grado del tumor por sí solo es un importante predictor de la supervivencia, la tasa de supervivencia a cinco años es del 87% para las mujeres con tumores de grado 1, el 75% para aquellos con tumores de grado 2 y del 58% para aquellos con tumores de grado 3 (113). El grado histológico es el factor pronóstico comúnmente utilizado para guiar el tratamiento y la planificación quirúrgica.

- ❖ **Profundidad de invasión del miometrio.** La profundidad de la invasión del miometrio se considera un indicador fiable de la diseminación linfática y de la tasa de supervivencia. Los pacientes con invasión del miometrio igual o superior al 50% tienen de 6-7 veces mayor prevalencia de metástasis en los ganglios linfáticos pélvicos y en la cadena paraaórtica. También tienen más probabilidad de tener un estadio quirúrgico más avanzado, en comparación con los pacientes con una invasión del miometrio menor del 50%. La prevalencia de metástasis en los ganglios linfáticos varía de un 3% en los pacientes con tumor confinado al endometrio o cuando la

invasión del miometrio es menor del 50 %, al 46% en pacientes con invasión igual o mayor del 50 % del miometrio (113-115), según otros estudios hasta del 60-70% (116). Por lo tanto, los pacientes con infiltración profunda del miometrio deben ser considerados para un tratamiento más agresivo, al aumentar la prevalencia de afectación ganglionar en estos pacientes.

- ❖ **Afectación ganglionar.** El conocimiento de la capacidad de metastatizar en ganglios linfáticos ha implicado cambios importantes tanto en los procedimientos de estadificación como en el tratamiento. El riesgo de metástasis linfática se correlaciona con el grado de diferenciación, la profundidad de invasión miometrial y la afectación del cérvix. La afectación de los ganglios paraaórticos es probablemente el factor de riesgo aislado que se asocia con un peor pronóstico en el CE. El conocimiento exacto de la presencia de ganglios positivos sólo es posible mediante una linfadenectomía pélvica y paraaórtica sistemática.

- ❖ **Factores adicionales de mal pronóstico.** Otros factores adicionales de mal pronóstico son la edad, infiltración del espacio linfovascular, el tamaño tumoral, afectación del tercio inferior del útero, del estroma cervical y extensión extrauterina.

1.13 Supervivencia

La mayoría de las mujeres con CE se diagnostican en fases tempranas al ser estudiadas por sangrados irregulares. Los datos sobre supervivencia provienen de la *Base de Datos Nacional del Cáncer* publicado en el 2010, y se basan en las personas diagnosticadas entre 2000 y 2002. Estas tasas suponen que algunas personas morirán de otras causas y compara la supervivencia observada con la esperada para las personas sin cáncer; esto muestra mejor el impacto de un tipo de cáncer y etapa en la supervivencia. La

supervivencia relativa según la estadificación de la última FIGO muestra los siguientes valores (117):

- ❖ Estadio IA: 88% y IB: 75%.
- ❖ Estadio II: 69%.
- ❖ Estadio IIIA: 58%, IIIB: 50% y IIIC: 47%.
- ❖ Estadio IVA: 17% y IVB: 15%.

La supervivencia a 5 años fue menor en las pacientes con adenopatías positivas y sobre todo si asocian factores de mal pronóstico, como invasión mayor del 50% del espesor miometrial, afectación cervical y el grado histológico 3.

La supervivencia global (SG) y la supervivencia libre de enfermedad (SLE) están directamente relacionadas con el estadio FIGO y es mayor en aquellas pacientes en las que el tratamiento quirúrgico fue adecuado, con una correcta estadificación prequirúrgica (91).

1.14 Tratamiento

El tratamiento de las mujeres del CE se basa en cuatro pilares básicos: cirugía, Radioterapia (RT), Quimioterapia (QT) y THS. La cirugía es el tratamiento de elección, sin embargo, en ciertas situaciones, como en mujeres de edad avanzada, pacientes pluripatológicas, enfermedad avanzada a nivel local y/o a distancia o recidivas, es necesario combinar otros tratamientos preoperatorios o postoperatorios. La elección del tratamiento depende en gran medida del tipo de cáncer y estadio de la enfermedad. Las novedades en la vía de abordaje quirúrgico, el tratamiento adyuvante, con una mayor limitación del uso de la RT y la introducción de la QT en grupos de alto riesgo, son retos para el clínico en su práctica diaria, en el intento de ajustar el tratamiento de forma individual a cada paciente.

1.14.1 CIRUGÍA

La histerectomía es el tratamiento principal para el CE, consiste en la extirpación del útero y el cuello uterino. Cuando se extrae el útero a través de una incisión en el abdomen se llama histerectomía abdominal simple o radical y si se extirpa través de la vagina, se conoce como una histerectomía vaginal.

La laparoscopia es una técnica que permite al cirujano observar a través de tubos insertados en incisiones muy pequeñas en el interior del abdomen-pelvis y operar sin una gran incisión en el abdomen. Aunque el tiempo quirúrgico puede ser mayor que en la cirugía abierta, disminuye el tiempo de hospitalización y las complicaciones postquirúrgicas (118). Se puede realizar tanto una histerectomía simple como una histerectomía radical. Se recomienda el abordaje quirúrgico laparoscópico inicial para los tumores en estadio I (119).

Una histerectomía radical tipo Wertheim se realiza cuando el CE se ha diseminado al cuello uterino (estadio II) o al parametrio (estadio III B). En esta intervención se extirpa, todo el útero, los tejidos al lado del útero (parametrio y los ligamentos útero-sacos) y la parte superior de la vagina.

En la mayoría de los casos se realiza una salpingo-ooforectomía bilateral, esta intervención elimina ambas trompas de Falopio y ambos ovarios. La preservación de los ovarios o las trompas de Falopio rara vez se recomienda, salvo en mujeres premenopáusicas.

Los lavados peritoneales, consisten en lavar las cavidades abdominales y pélvicas con solución salina y enviar el líquido al laboratorio para ver si contiene células cancerosas.

Otros procedimientos que se pueden realizar son la omentomía, biopsias peritoneales y citorreducción del tumor (120-123). En algunos hospitales se realiza biopsia intraoperatoria de la pieza, donde se valora la profundidad de la invasión miometrial, la invasión al cuello y el grado de diferenciación del tumor. Estos datos pueden desempeñar un papel importante, seleccionando a las pacientes de alto riesgo y de esa manera realizar el tratamiento quirúrgico adecuado (124, 125).

1.14.2 LINFADENECTOMÍAS

La linfadenectomía es un proceso quirúrgico que consiste en la disección de los ganglios linfáticos. Este procedimiento se puede hacer a través de la misma incisión en las laparotomías o por laparoscopia, en las histerectomía vaginales. Según los protocolos de procedimiento del *Gynecologic Oncology Group* (GOG) las cadenas linfáticas ganglionares que se deben evaluar en el CE incluyen los ganglios paraaórticos o lumboaórticos (regiones paraaórtica izquierda, latero-cava derecha e interaortocava hasta el nivel de las venas renales) y los ganglios pélvicos (regiones de arterias iliacas comunes, iliacas externas e internas y fosa obturatriz).

La linfadenectomía es el mejor método para conocer la situación ganglionar de las pacientes e identifica aquellas que pueden requerir RT. Sin embargo, hay que tener en cuenta que la linfadenectomía alarga el tiempo quirúrgico y aumenta las complicaciones intraoperatorias. Durante décadas, la estadificación quirúrgica con linfadenectomía se consideró estándar de tratamiento para el CE. Sin embargo, hay controversias sobre su realización en los CE tipo I, debido a la baja incidencia de afectación ganglionar linfática en estos casos (126, 127).

Una revisión sistemática y meta-análisis realizado por la Cochrane en el 2015, informó que no hubo diferencia significativa general entre la supervivencia y recaída en los pacientes que tenían linfadenectomía frente a aquellos que no lo hicieron en casos de CE en estadio IA. Además, las mujeres sometidas a linfadenectomía experimentaron más eventos adversos más graves que los que no se someten a una linfadenectomía (128-130). En un metaanálisis realizado por *Kim et al.*, encuentran que la linfadenectomía sistemática aumenta la supervivencia global en las pacientes con riesgo intermedio o alto, pero no hay variaciones en la supervivencia en la pacientes de bajo riesgo (131)

El uso de la biopsia selectiva del ganglio centinela (BSGC) en el tratamiento del CE es un tema de creciente interés, y los estudios que evalúan el rendimiento diagnóstico muestran resultados prometedores, con una tasa de detección en torno al 80 %, con los inconvenientes debidos a las micrometástasis o células tumorales aisladas (132).

1.14.3 RADIOTERAPIA

La indicación de la RT en el CE viene dada atendiendo fundamentalmente a la profundidad de la invasión miometrial, el grado de diferenciación tumoral y la idoneidad de la cirugía. La RT administrada en el CE puede ser de dos tipos: RT de haz externo y braquiterapia (127).

La asociación de cirugía, RT pélvica y posterior QT mejora la supervivencia y disminuye la mortalidad por CE con factores de mal pronóstico, con una tendencia a mejorar la supervivencia. Los mejores resultados publicados en estadios III-IV se han conseguido al combinar QT adyuvante y posterior RT abdomino-pélvica. El tratamiento que ha demostrado menor toxicidad y aumento de la supervivencia es del QT-RT-QT (91).

1.14.4 QUIMIOTERAPIA

El tratamiento secuencial de QT tras RT adyuvante, puede considerarse ante estadios con alto riesgo de recidiva. Los citostáticos más activos son el Cisplatino, las Antraciclínas, la Fosfamida, y más recientemente, el Topotecan. En general, su eficacia es discreta y su uso queda reservado a la enfermedad metastásica, e indistintamente, a los estadios avanzados y las recidivas refractarias a la hormonoterapia (133).

En los Comités de Tumores de cada hospital se decide de forma individualizada la decisión de añadir RT y QT (134).

1.14.5 HORMONOTERAPIA

Los fármacos más frecuentemente utilizados son los gestágenos a altas dosis, como el Acetato de Medroxiprogesterona y el Acetato de Megestrol. Otros fármacos útiles son los Análogos de GnRh y el Danazol.

Su uso queda reservado al tratamiento de la enfermedad avanzada, metastásica y al tratamiento de las recidivas, no rescatables con otros tratamientos.

Los gestágenos ofrecen una ventaja adicional en el tratamiento paliativo, debido a su efecto orexígeno, estimulando el apetito de la paciente

2 RESONANCIA MAGNÉTICA

2 RESONANCIA MAGNÉTICA

2.1 Generalidades sobre la RM

La RM, aunque no está incluida en la estadificación FIGO, según la literatura pueden describir con precisión la estadificación local del CE. Es una técnica de imagen que muestra gran precisión para describir la profundidad de invasión del miometrio, invasión del estroma cervical y diseminación metastásica incluyendo los implantes peritoneales (112, 135-139). La RM ha demostrado ser la prueba de imagen más valiosa en la estadificación locorregional del CE por ser una prueba inocua sin radiaciones ionizantes, alta resolución de contraste y su capacidad multiplanar (112, 140).

En un estudio prospectivo comparando las capacidades de la imagen de la RM frente a la ETV en la evaluación preoperatoria de la extensión del CE, mostró una eficacia diagnóstica superior a la RM (20, 141-145), aunque otros estudios no encuentran diferencia entre la ETV y la RM (146-148). La literatura demuestra que la RM con contraste es actualmente la técnica de elección en la estadificación local preoperatoria del CE mostrándose superior a la ETV, la TCMD y la propia RM sin contraste; siendo incluso comparable a la biopsia macroscópica en la pieza quirúrgica según los últimos estudios. *Hirano et al.*, encontraron una precisión, sensibilidad, especificidad, VPP y VPN en la RM de 91%, 91%, 89%, 94% y 85% respectivamente en la estadificación del CE (149).

La RM es la prueba de imagen que mejor predice la invasión miometrial (147, 150-156), se ha demostrado que la profundidad de la invasión miometrial tiene una relación directa con el compromiso de los ganglios linfáticos y el pronóstico, si la invasión es igual o mayor al 50 %, el riesgo de afectación de los ganglios linfáticos aumenta 6-7 veces (129)

lo que influye en la realización de las linfadenectomías (154, 157, 158). La RM también puede proporcionar información adicional sobre el tamaño del útero, tamaño del tumor, presencia de ascitis y estado de los anejos. Estas características patológicas pueden determinar al abordaje quirúrgico (por ejemplo, vía transabdominal, transvaginal, o laparoscópico).

En la actualidad según las guías de la *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN) sólo se recomienda la realización de RM cuando se sospecha afectación del cérvix. Sin embargo la *Nacional Cancer Institute* de Francia incorpora la RM preoperatoria en sus guías para el manejo del CE (119, 159, 160).

No obstante, los hallazgos en la imagen de la RM no deben de ser evaluados de forma aislada sino un entorno multidisciplinar, en conjunto, con los hallazgos clínicos e histológicos de la paciente (tipo histológico y grado). De esta manera se consigue una estadificación y una determinación del riesgo correcta, permitiendo un tratamiento individualizado en cada paciente (161-165).

2.2 Protocolo RM

Aunque la RM ha demostrado ser la prueba de imagen no invasiva más precisa para la estadificación del CE, su precisión depende de la técnica y de la calidad de la imagen. La adquisición óptima de imágenes de RM depende de la buena preparación del paciente.

Los artefactos de movimiento causados por el peristaltismo intestinal pueden disminuirse si las pacientes acuden en ayunas (4 horas antes del examen) y mediante la administración intramuscular de *Butilbromuro de Escopolamina* (20 mg), siempre que su administración no esté contraindicada y menos utilizado el *glucagón* (1mg) por su menor efectividad (166). También es importante orinar antes de la realización de la prueba para

reducir la compresión de la vejiga sobre el útero, disminuir los artefactos de la respiración en las imágenes potenciadas en T2 y mejorar la visualización del plano graso entre el útero y estructuras anatómicas adyacentes (167-169).

El examen de RM se realiza en posición supina, con una antena multicanal para reducir el tiempo de adquisición (154, 168). *Kinkel et al.*, realizó un estudio con el propósito de definir un protocolo de RM para la estadificación del CE. El estudio se basa en una revisión crítica y consenso sobre los protocolos de RM realizada por el subcomité de *Imagen Femenina de la Sociedad Europea de Radiología Urogenital* de diez instituciones europeas. El estudio también incluye una revisión sistémica sobre la literatura publicada entre 1999 y 2008. Los resultados indicaron que la RM debe de ser de alto campo 1,5 Teslas (T) y debe incluir las secuencias ponderadas en T2 en los tres planos, sagital, axial y coronal al eje del útero. Si se sospecha la invasión cervical, se recomienda cortes perpendiculares al eje largo del canal endocervical. Para la detección de metástasis en ganglios linfáticos fuera de la pelvis, se realizan secuencias T1 precontraste hasta el nivel de los riñones, esta secuencia es opcional, según cada centro. El protocolo también debe incluir secuencias ponderadas en T1 con contraste dinámicas (5, 159). Según la literatura las imágenes obtenidas con RM de 3T no son significativamente superiores a las imágenes obtenidas por una RM de 1,5 T (170). Sin embargo la precisión global de la RM sí mejora cuando se tiene en cuenta el estado menopáusico de las pacientes y se realiza con contraste (171-173).

El protocolo de la RM para la estadificación del CE debe incluir las siguientes secuencias T1, secuencias T2, secuencias dinámicas en T1 y difusión (DWI).

- ❖ **Secuencias T1.** Suelen ser secuencias SE (Espin-Eco) tiene un Tiempo Eco (TE) corto y un Tiempo de Repetición (TR) corto. Estas secuencias en el CE proporcionan una pobre diferenciación entre el tumor y el útero. Sin embargo, al realizarlas con supresión grasa, mejoran la visualización del borde uterino y permiten identificar también mejor las adenopatías (20, 97, 154).

- ❖ **Secuencias T2.** Suelen ser secuencias de adquisición rápida, TSE (Turbo Espin Eco), con tiempo de adquisición rápidos que permiten una mayor matriz de resolución, mayor capacidad multiplanar y cortes más finos que las secuencias SE. Las secuencias potenciadas en T2 son importantes en el CE, determinan la anatomía del útero, del cérvix y vaginal y detectan el tumor, debido a su alto contraste entre el tumor, endometrio, miometrio y estroma cervical (5, 20, 97, 154). Se realizan en los tres planos: axial sagital y coronal al cuerpo uterino.

- ❖ **Secuencias dinámicas potenciadas.** Suelen ser secuencias en T1 en EG (Eco de Gradiente) y saturación grasa mejoran la detección del tumor endometrial facilitan la diferenciación entre hemorragia y tumor. Como medio de contraste se utiliza el *Gadolinio* intravenoso, la cantidad es de 0,1 mmol por Kg de peso del paciente. Las imágenes son adquiridas de forma dinámica, con una técnica que se llama cuadrifásica sin contraste, arterial, venosa y de equilibrio (174). La utilización de secuencias dinámicas está recomendada por la *Comisión Europea Sociedad para la Investigación de Urología*. Según la literatura, en comparación con la imágenes potenciadas en T2, aumentan la sensibilidad y el VPN para la detección de la invasión del miometrio y mejoran la visualización de la *zona de unión* (endometrio- miometrio) (171, 175). En la evaluación de la invasión miometrial, la

exactitud de la RM dinámica fue del 91% en comparación con el 72% de las imágenes T2 debido a una delimitación más clara entre el tumor y el miometrio (153, 154, 159, 171, 175-179).

- ❖ **DWI.** Las secuencia de difusión proporcionan información sobre la microestructura del tejido aumentando la visibilidad del tumor (180-184). El fundamento de estas secuencias es que representan el movimiento browniano, que es la variación en el movimiento y redistribución de las moléculas de agua entre los compartimentos de los tejidos lo que se refleja en los valores de ADC y lo que permite diferenciar a los tejidos de sus patologías. Estas secuencias muestran mayor precisión diagnóstica en la invasión del miometrio y en la detección de enfermedad extrauterina. En un estudio prospectivo reciente de *Rechichi et al.*, los autores sugirieron que la RM de difusión ponderada podía sustituir las imágenes de RM con contraste dinámico para la estadificación del CE, siendo igual de precisa y ofreciendo ventajas, como la reducción del tiempo de exploración y la no utilización de contraste intravenoso, sobre todo en los casos donde su uso está contraindicado. También son más útiles donde es más difícil identificar el tumor, como en los casos de infiltración cervical, tumores polipoides o enfermedad concomitante (adenomiosis, leiomiomatosis, etc.) (182, 185-187).

2.3 Semiología de la RM

Las secuencias potenciadas T2, como he comentado anteriormente, reflejan mejor la anatomía del útero que las secuencias potenciadas en T1. En mujeres en edad reproductiva, el cuerpo uterino muestra tres capas diferentes en secuencias T2 de dentro a fuera:

endometrio que es la capa más interna, *zona de unión* que es la capa media y el miometrio, la capa más externa (*Figura 19*).

La *zona de unión* corresponde a la capa interna del miometrio, es un importante criterio en la evaluación de su infiltración, su integridad excluye de forma fiable su invasión. Las secuencias con contraste, permiten identificar con mayor precisión la *zona de unión*, sobre todo en mujeres postmenopáusicas, ya que a esa edad se produce un adelgazamiento fisiológico del endometrio y del miometrio, que dificulta la visualización de la *zona de unión*, siendo un inconveniente, puesto que es en este grupo de mujeres donde se produce el mayor pico de incidencia del CE (19) (*Figura 20*).

En las imágenes potenciadas en T1 sin contraste el tumor endometrial es isointenso respecto al endometrio normal. En las imágenes potenciadas en T2 el tumor puede aparecer hiperintenso, aunque puede visualizarse heterogéneo e incluso hipointenso (*Figura 21*).

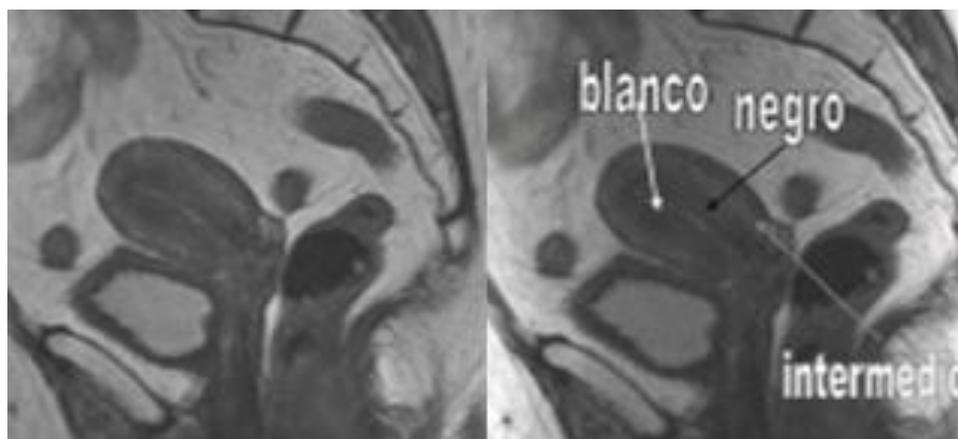


Figura 19. Anatomía zonal del útero en secuencias potenciadas en T2. Endometrio, capa interna, hipertenso (blanco). *Zona de unión*, capa media, hipointensa (negro). Miometrio, capa externa, señal intermedia (gris). Tomada (188).

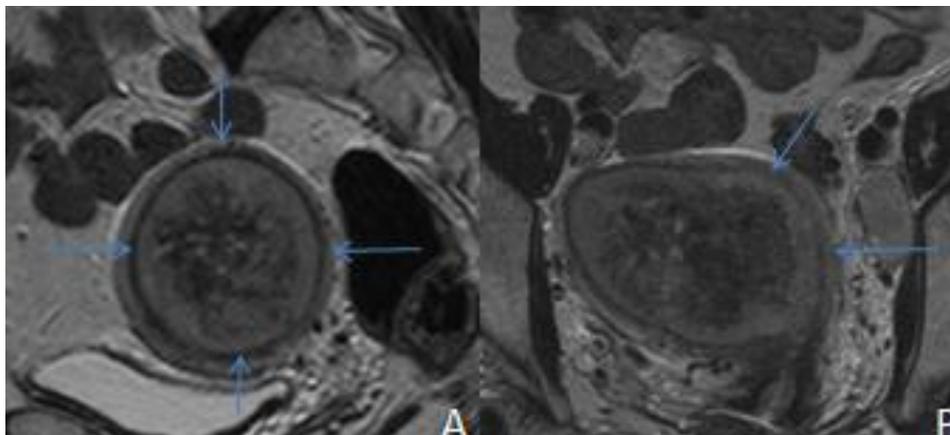


Figura 20. Figura A. T2 TSE sagital. Figura B. T2 TSE axial. Zona de unión, línea de unión hipointensa discontinua, lo que indica infiltración miometrial (puntas de flecha)

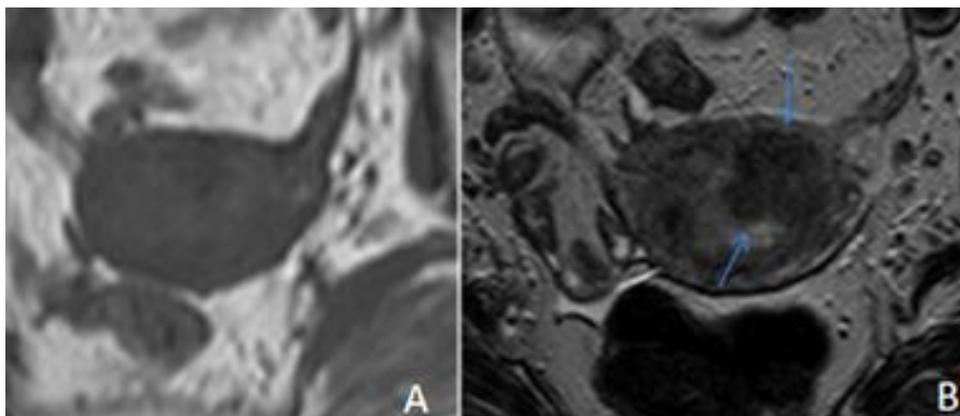


Figura 21. Figura A. T1 axial. Tumor isointenso al endometrio, no se delimita. Figura B. T2 TSE axial. Tumor hipointenso con respecto al endometrio normal (puntas de flecha).

Tras la administración de contraste intravenoso, el miometrio interno normal muestra un realce intenso y más precoz que el miometrio externo. La diferencia máxima de contraste entre ambas capas del miometrio se produce a los 50-120 segundos después de la administración de contraste. El tumor realza antes que el endometrio normal, pero más tarde que el miometrio adyacente, lo que ayuda a la detección de pequeños tumores. En la fase precoz se visualiza mejor la *zona de unión*, que realza antes que la mayor parte del miometrio. En la fase venosa y de equilibrio permite valorar mejor el tumor y el grado

invasión de miometrio. En casos donde se sospeche infiltración cervical se puede realizar una fase tardía que permite visualizar la invasión del estroma cervical (*Figura 22*).

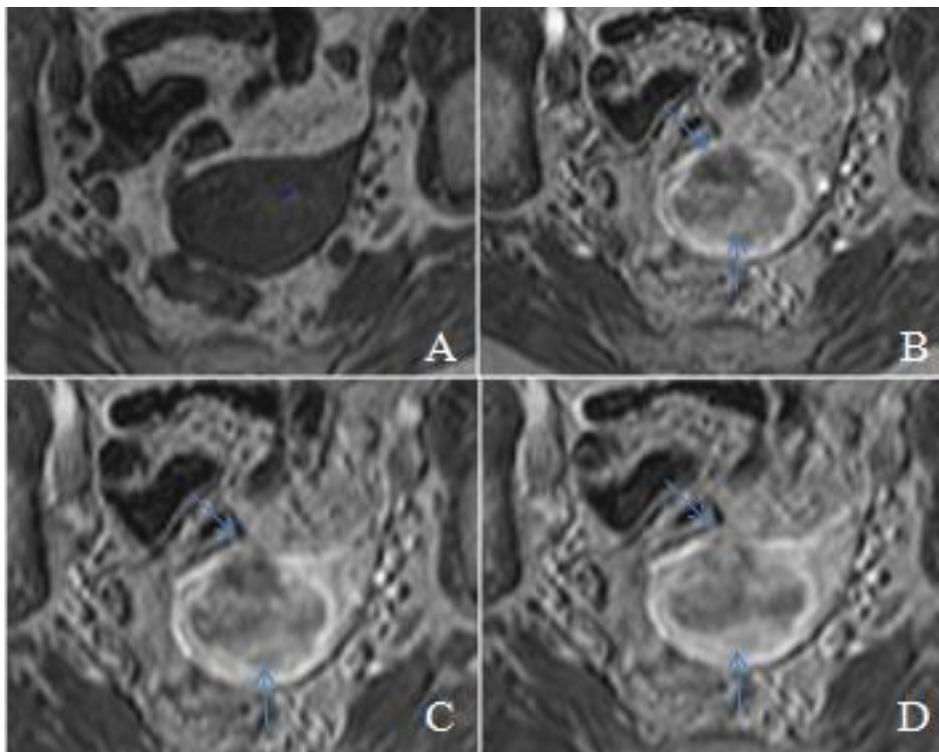


Figura 22. Estudio dinámico cuadrifásico del útero. Figura A. Sin contraste. No se visualiza correctamente el tumor. Figura B. Fase arterial. Visualización de la zona de unión. Figuras C y D. Fase venosa y de equilibrio. Visualización del tumor hipointenso, con respecto al miometrio hipercaptante, debido a la captación tardía del tumor.

En secuencias de DWI, el tumor muestra una alta señal en difusión y baja intensidad de señal en los mapas ADC. El papel principal de la difusión en pacientes con CE es el de mejorar la visualización del tumor y determinar con mayor exactitud la extensión extramiometrial (cuello uterino y vagina) y extrauterina (anejos y peritoneo) (114, 181, 189).

2.4 Estadificación con RM

Debido a que la principal indicación de la RM en el CE es la estadificación, los hallazgos en la RM deben de evaluarse de acuerdo con los criterios de la FIGO, utilizando actualmente la última actualización (102, 108, 161).

2.4.1 ESTADIO I. AFECTACIÓN DEL MIOMETRIO

El estadio IA son tumores limitados al endometrio o con invasión miometrial menor del 50%. El estadio IB la invasión tumoral es igual o mayor del 50% del espesor del miometrio. Es muy importante distinguir entre el estadio IA y el estadio IB ya que tendrá repercusiones en la selección de pacientes de bajo, intermedio o alto grado (109, 190) (*Figura 23, Figura 24, Figura 25, Figura 26*).

2.4.2 ESTADIO II. AFECTACIÓN DEL CÉRVIX

En la nueva estadificación FIGO el estadio II no se divide por lo que no existen los subgrupos IIA y IIB. Los tumores con afectación del tejido glandular endocervical, ahora se consideran tumores en estadio I y los tumores con invasión del estroma cervical se consideran estadio II. La invasión del estroma cervical se identifica mejor en secuencias T2, en sagital y axial y se identifica como una interrupción del estroma cervical, hipointenso en T2 (*Figura 27, Figura 28*).

2.4.3 ESTADIO III. AFECTACIÓN EXTRAUTERINA

En la etapa III, en el nuevo sistema FIGO, todavía se compone de tres subdivisiones: IIIA, IIIB y IIIC. Los tumores en estadio IIIA infiltran la serosa o anejos. En el estadio IIIB los tumores infiltran la vagina y/o parametrios (no considerado este último criterio en la antigua clasificación). El estadio IIIC, anteriormente, se refería a

cualquier metástasis ganglionar (pélvica o retroperitoneal), en el nuevo sistema, sin embargo, el estadio IIIC se divide en estadio IIIC1 con afectación de los ganglios linfáticos pélvicos y la etapa IIIC2, que se caracteriza por la afectación de los ganglios paraaórticos. Existen unos criterios en imagen para identificar adenopatías son sospechosas de malignidad.

En el estadio IIIA la extensión transmimetrial (anejos y/o serosa) puede manifestarse como una pérdida de la hipointensidad de la serosa, una infiltración de la grasa parametrial, o bien la existencia de una masa ovárica por contigüidad o metastásica o la infiltración de la pared vaginal, donde ya determinamos un estadio IIIB (*Figura 29 y Figura 30*).

En el estadio IIIB, en la imagen de RM, en secuencias potenciadas en T2, la pérdida de la baja intensidad de señal en la pared vaginal, indica infiltración de ésta, bien por invasión directa o metastásica (*Figura 31*).

El estadio IIIC se caracteriza por la afectación de los ganglios linfáticos. Se divide en IIIC1 si hay evidencia de ganglios pélvicos positivos y IIIC2 si hay ganglios paraaórticos positivos (191, 192). Las características de las imágenes que se consideran sospechosas para la detección de afectación ganglionar incluyen: tamaño mayor de un 1 cm, multiplicidad, un contorno irregular, necrosis y la intensidad de la señal anormal (similar a la del tumor primario). Recordamos que debido a la diseminación de los tumores endometriales puede haber afectación de ganglios paraaórticos sin afectación de ganglios pélvicos (100) (*Figura 32*).

2.4.4 ESTADIO IV. INFILTRACIÓN LOCAL Y A DISTANCIA

En el estadio IV sin cambios con respecto a la FIGO anterior, los tumores en estadio IVA se extienden en la vejiga o el intestino adyacente, y estadio IVB tumores tienen metástasis a distancia (por ejemplo, en el hígado o los pulmones).

La extensión extrauterina se caracteriza por la invasión vesical o rectal, apreciándose especialmente en los planos sagitales en T2 y, sobre todo, tras la administración de contraste con supresión de la grasa, una interrupción de sus paredes. El uso de contraste es también de alto valor diagnóstico en las metástasis omentales e implantes peritoneales.

En secuencias en T2, la enfermedad en estadio IVA la discontinuidad de la mucosa hiperintensa indica extensión del tumor directamente al recto y a la vejiga. Sin embargo el engrosamiento mucoso de la mucosa no es indicativo de invasión. La alteración de la capa muscular hipointensa, no indica estadio IV, porque no puede ser visualizado en la cistoscopia o sigmoidoscopia, realizada posteriormente. En la enfermedad estadio IVB, incluye metástasis a distancia. También se puede visualizar ascitis y depósitos peritoneales, con diseminación parecida al cáncer de ovario. Este estadio, IVB, es más frecuente en los tipo II (seroso papilar y de células claras) y G3.

La afectación del hígado, pulmón y metástasis óseas son raros en el momento del diagnóstico y estadificación.

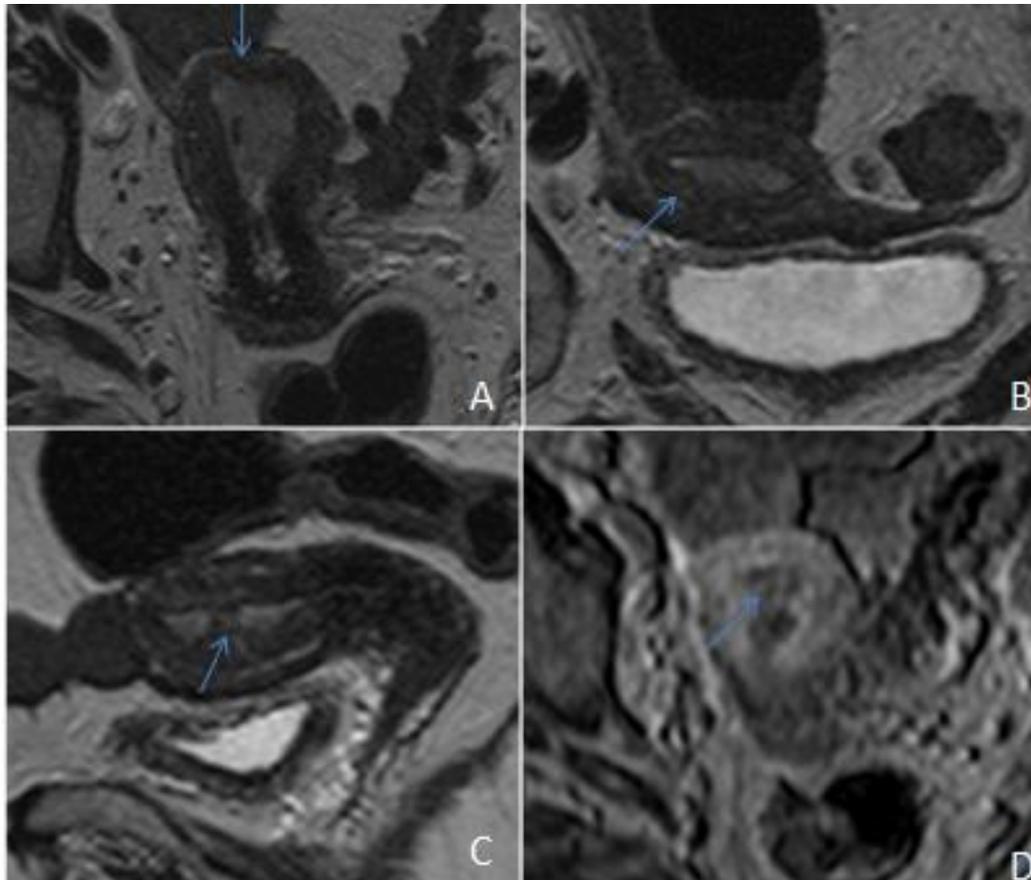


Figura 23. Mujer de 84 años consulta por metrorragia postmenopáusica. CE estadio IA de la FIGO. Figura A. T2 TSE coronal. Figura B. T2 TSE Axial. Figura C. T2 TSE sagital. Figura C. Estudio dinámico con contraste. En el endometrio se observa una pequeña tumoración de 1 cm (hipointensa), con captación de contraste (hipocaptante al miometrio), discontinuidad de la *zona de unión* (hipointensa) e infiltración del miometrio menor del 50% del espesor (puntas de flecha).

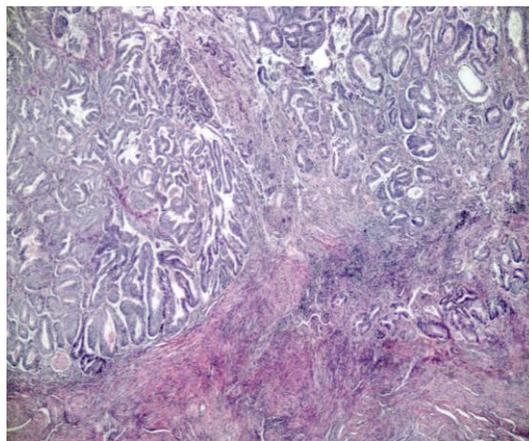


Figura 24. CE tipo IG2 estadio IA FIGO según estudio anatomopatológico.

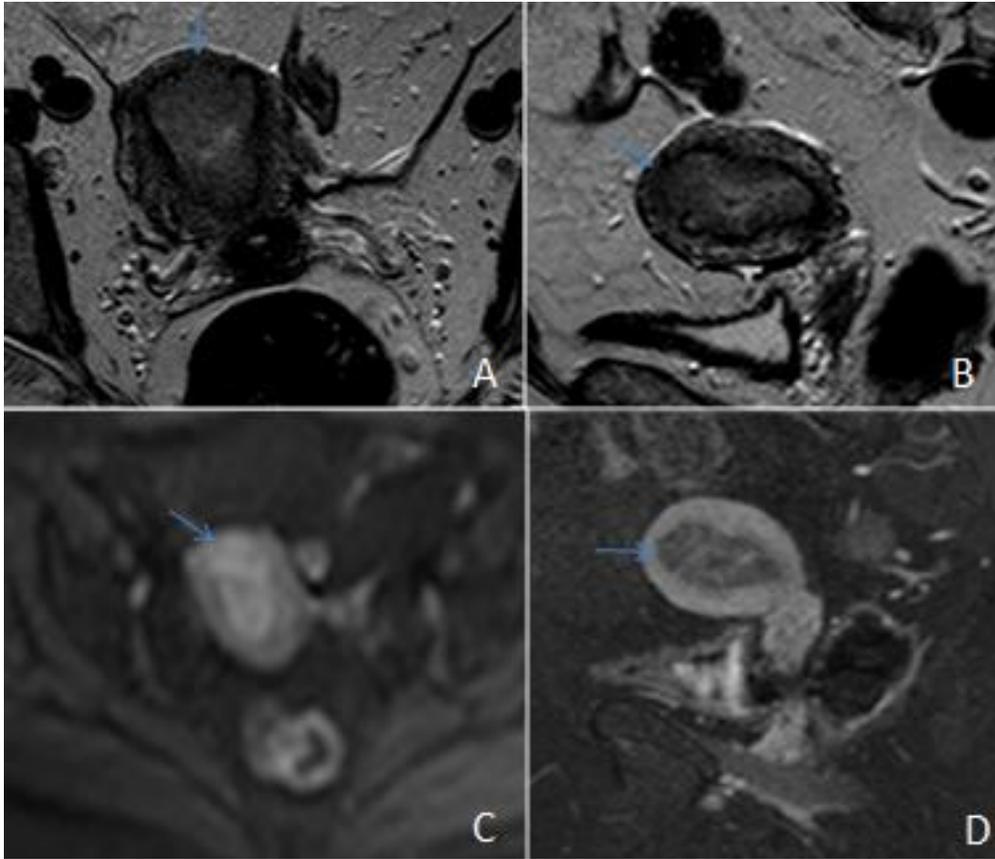


Figura 25. Mujer de 54 años obesa consulta por metrorragia postmenopáusic. CE estadio I B de la FIGO. Figura A. T2 TSE coronal. Figura B. T2 TSE sagital. Figura C. DWI. Figura D. Estudio dinámico. Se observa tumoración endometrial (hipointensa), con captación de contraste (hipocaptante al miometrio), discontinuidad de la *zona de unión* (hipointensa), restringe la difusión e infiltra el miometrio en más del 50% del espesor (puntas de flecha).

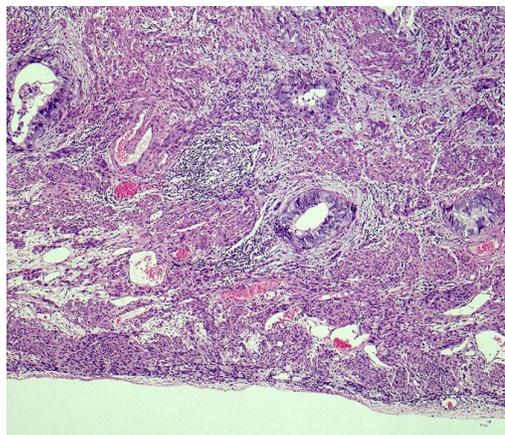


Figura 26. CE tipo I G2 estadio IB de la FIGO según estudio anatomopatológico.

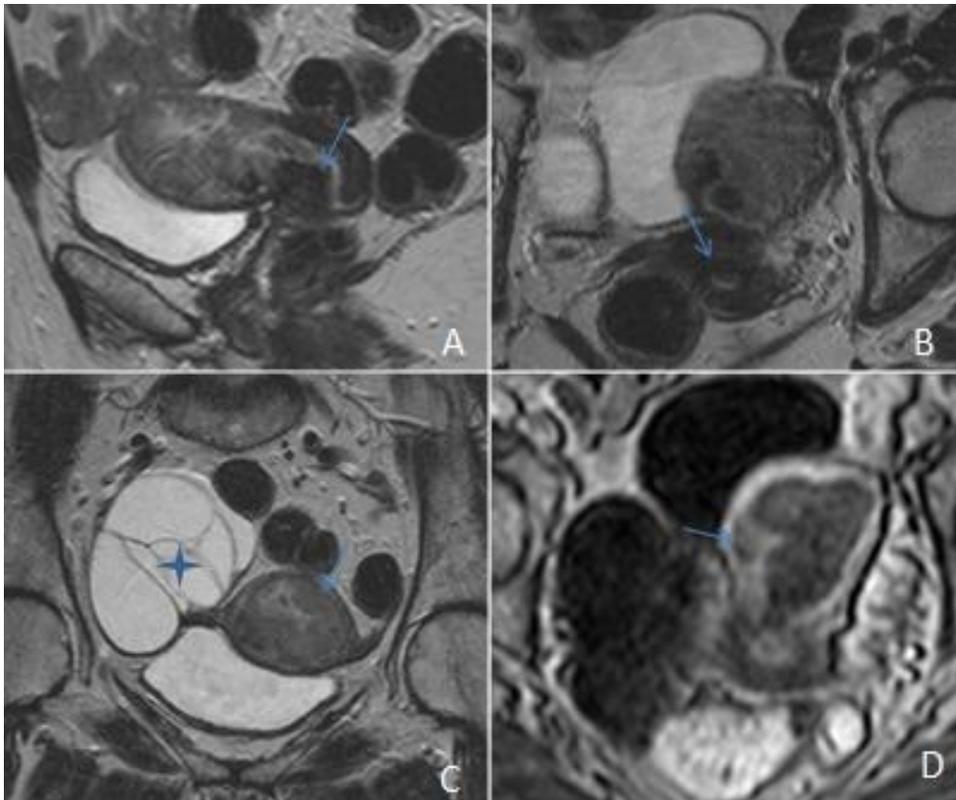


Figura 27. Mujer de 68 años consulta por metrorragia postmenopáusica. CE estadio IB FIGO actual (estadio II A según anterior FIGO). Figura A. T2 TSE Sagital. Figura B. T2 TSE Axial. Figura C. T2 TSE coronal. Figura D. Estudio dinámico. Tumoración endometrial con extensión de las glándulas endocervicales. Cistoadenoma mucinoso de ovario derecho (estrella azul).

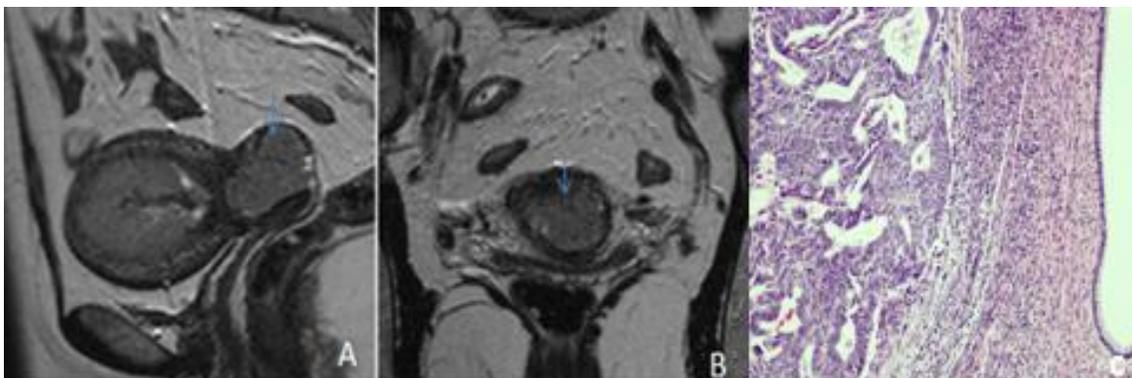


Figura 28. Mujer de 51 años, asintomática. CE estadio II de la actual FIGO (IIB de la FIGO antigua). Figura A. T2 TSE sagital. Tumoración endometrial (hipointensa), que se extiende por el canal cervical (punta de flecha). Figura B. T2 TSE axial, discontinuidad e la línea hipointensa del estroma cervical, que indica infiltración. Figura C. CE tipo I G2, estadio II de la FIGO según estudio anatomopatológico.

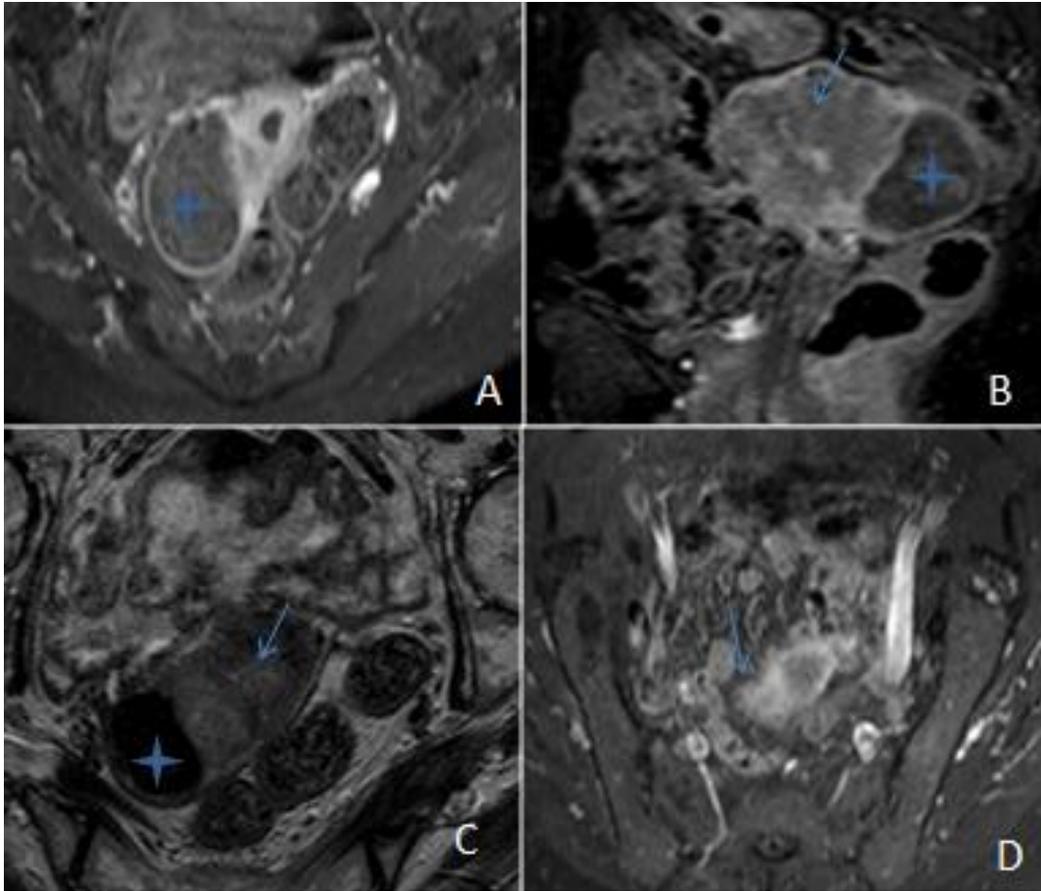


Figura 29. Mujer de 78 años que acude por metrorragia postmenopáusica. CE estadio III A de la FIGO. Figura A, B y Destudio dinámico con supresión grasa. Figura C. T2 TSE. Tumoración endometrial (hipocaptante con respecto al miometrio) con infiltración profunda del miometrio y probable infiltración serosa en su vertiente inferior derecho. Se observa un mioma subseroso (estrella azul).

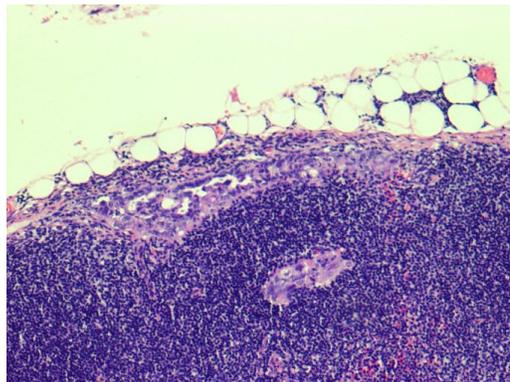


Figura 30. CE tipo I, estadio IIIA de la FIGO según estudio anatomopatológico (infiltra la serosa).

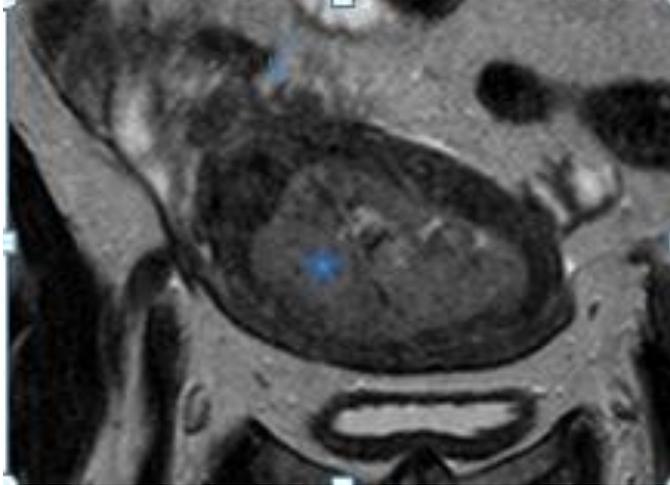


Figura 31. Mujer de 71 años estudio por edema en el miembro inferior derecho. CE estadio III B de la FIGO. Secuencia T2 TSE coronal. Se observa una tumoración endometrial (estrella azul), con afectación de más del 50 % del miometrio e infiltración del parametrio (flecha azul).

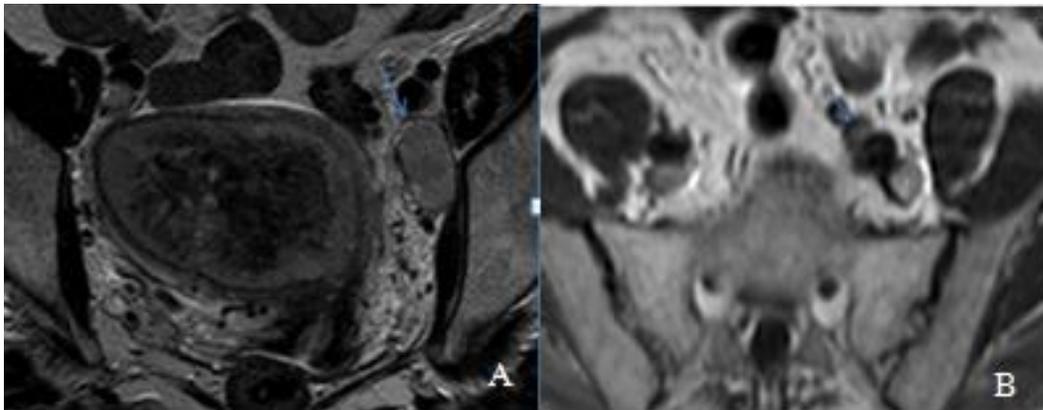


Figura 32. Figura A. Tumor Mülleriano mixto maligno del endometrio, estadio IIIC2 de la FIGO. Secuencia T2 TSE axial. Se observa una adenopatía en cadena iliaca común izquierda mayor de 1 cm (flecha azul). Se realizó linfadenectomía pélvica bilateral con confirmación anatomopatológica. Figura B. CE tipo I estadio III C1 de la FIGO. Secuencia T1 axial. Adenopatía iliaca derecha sospechosa de aproximadamente de 1 cm (punta de flecha). Se realizó linfadenectomía pélvica bilateral con confirmación anatomopatológica.

2.5 Efecto de la RM en la selección de pacientes de bajo riesgo

El pronóstico del CE depende de varios factores pronóstico, que incluyen el estadio, profundidad de la invasión del miometrio, invasión linfovascular, metástasis en ganglios linfáticos y grado histológico. La profundidad de la invasión del miometrio es el factor pronóstico morfológico más importante que se correlaciona con el grado del tumor, metástasis en ganglios linfáticos y con la supervivencia global de los pacientes. La incidencia de metástasis de ganglios linfáticos aumenta de 3% en el estadio IA al 46% en el estadio IB (109). Con todo esto, el poder conocer estos factores previamente a la cirugía es crucial en la planificación del tratamiento quirúrgico. Los factores que se pueden predecir prequirúrgicamente con exactitud son los datos histológicos de la biopsia endometrial y la profundidad de la invasión miometrial con RM (164). El estadio I según la profundidad de la invasión miometrial junto con los datos de la biopsia diagnóstica, se dividen en bajo, intermedio o alto riesgo (7, 184, 193-195):

❖ *Bajo Riesgo:*

- Estadio IA, CE tipo I, G1 y G2.

❖ *Riesgo intermedio:*

- Estadio IA, CE tipo I, G3.
- Estadio IB, CE tipo I, G1 y G2.

❖ *Alto Riesgo:*

- Estadio IB, CE tipo I, G3.

- Todos los casos de CE tipo II. En estos casos, la profundidad de invasión miometrial no constituye un indicador la afectación ganglionar y la realización de linfadenectomía no puede venir condicionada por el estudio de invasión tumoral de la pared uterina (196).

En el estadio I, el papel de la linfadenectomía es un tema controvertido en términos de supervivencia y recurrencia sobre todo en las pacientes de bajo riesgo donde la probabilidad de tener adenopatías es baja por lo que estas pacientes serían candidatas a no realizarse linfadenectomía (155, 197-199). Según las últimas revisiones de la literatura, la linfadenectomía, no mejora la supervivencia global en pacientes en estadio I (128, 129, 200-202). La FIGO y la mayoría de autores recomiendan realizar linfadenectomía sólo en pacientes de riesgo intermedio y alto, cuando hay aumento de tamaño de los ganglios linfáticos o si la histerectomía tiene características patológicas que indican un mal pronóstico. Los pacientes con un bajo riesgo en un estadio I tienen un buen pronóstico y, por lo del tanto, puede evitarse la linfadenectomía (203).

La RM se considera una técnica fiable a la hora de seleccionar a las pacientes que deben someterse a linfadenectomía. Este manejo de la enfermedad dependerá del protocolo de cada unidad de Ginecología Oncológica de cada hospital. En algunos protocolos la decisión de realizar linfadenectomía se basa sólo en la profundidad de la invasión miometrial visualizada con RM, en otros combinan este hallazgo de la RM con los datos histológicos de la biopsia o en otros protocolos se basan en los hallazgos histológicos de la biopsia intraoperatoria del útero, este último procedimiento más costoso y con más tiempo de ocupación del quirófano (204).

3 HIPOTESIS Y OBJETIVOS

3 HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

3.1 Hipótesis

La Resonancia Magnética (RM) , realizada de forma prequirúrgica, es una prueba de imagen precisa para determinar los factores pronósticos y para establecer la estadificación local del Cáncer de Endometrio (CE), permitiendo una planificación correcta del tratamiento.

3.2 Objetivos principales

1. Determinar la eficacia diagnóstica de la RM para determinar los factores pronósticos del CE, como son la profundidad de la invasión miometrial, infiltración del estroma cervical, adenopatías metastásicas sospechosas y afectación extrauterina, de forma independiente a la estadificación final.
2. Evaluar la utilidad de la estadificación prequirúrgica por RM en el CE.

3.3 Objetivos secundarios

1. Capacidad de identificar prequirúrgicamente a las pacientes con bajo riesgo de afectación ganglionar.
2. Determinar la utilidad clínica de la RM en la identificación preoperatoria de mujeres de bajo riesgo.

4 MATERIALY MÉTODOS

4 MATERIAL Y MÉTODOS

4.1 Diseño del estudio

El estudio realizado es un estudio observacional, descriptivo y retrospectivo.

4.2 Ámbito del estudio

El estudio se llevó a cabo en el ámbito del *Complejo Hospitalario Universitario de Albacete (CHUA)*, en el momento del estudio (2014) de acuerdo al Catálogo de Hospitales y alta Tecnología de Castilla la Mancha publicado por la Consejería de Sanidad y Asuntos Sociales (205) estaba formando por el Hospital Universitario de Albacete y el Hospital Perpetuo Socorro de Albacete. En la Gerencia Integrada de Albacete (GAI) aparte de estos dos hospitales los componen el Hospital General de Almansa y el Hospital de Villarrobledo.

El área de influencia del *CHUA* se correspondía en el año 2014, con una población de 420.501 habitantes distribuidos en una extensión de 15.841 Km², dividido en 42 zonas básicas de salud, 98 municipios, 9 distritos y 337 entidades singulares. El *CHUA*, tiene 500 camas instaladas y el *Hospital Perpetuo Socorro* 176 camas instaladas. El Servicio de Radiología del *CHUA* en el año 2014 contaba con una plantilla de 17 radiólogos, respecto a los aparatos contamos con aparatos de Radiología simple, 2 aparatos para Radiología Contrastada, 7 Ecógrafos, uno de ellos portátil y otro con uso exclusivo para unidad de mama, 1 RM de 1,5 Teslas, 3 TC de los cuales uno es helicoidal y las dos TCMD de 16 y 64 coronas, 1 Mamógrafo digital y dos equipos de Radiología Vascular Intervencionista. En la memoria de nuestro Servicio para el año 2014 se realizaron 190.256 radiografías (188.507 RX simples, 837 estudios digestivos y 921 estudios genitourinarios), 24.687 TC,

24.984 ecografías, 5.420 mamografías, 2.416 estudios de Radiología Intervencionista y 6512 Resonancias.

4.3 Población de referencia

La población del estudio fueron mujeres diagnosticadas de CE, con confirmación anatomopatológica de la patología mediante biopsia endometrial, en el *Complejo Hospitalario Universitario de Albacete*. El periodo de inclusión empezó el 1 de Enero del 2005 y finalizó en 1 Enero del 2014.

4.4 Conducta habitual de actuación

En nuestro hospital se realiza un protocolo de diagnóstico en las mujeres que acuden por metrorragia, como explicaba en el apartado 1.8.1. Si en la ETV se visualiza un endometrio atrófico y regular, no se realizan otros estudios, advirtiéndole a la paciente de la necesidad de consultar si repite la clínica y control clínico en unos 3 meses. En cambio, si el endometrio fuera atrófico pero irregular o hipertrófico, se indica la realización de biopsia ambulatoria. Si el resultado es negativo para células malignas, en este grupo de pacientes, estaría indicada la realización de histeroscopia diagnóstica y biopsia dirigida. Si los hallazgos de la anatomía patológica son positivos para células malignas se realiza estudio de extensión y tratamiento (81). Este protocolo se explica en el Algoritmo 1.

En el grupo de pacientes con confirmación anatomopatológica de CE se realiza una estadificación locorregional con RM y en los casos que sospecha enfermedad avanzada en los tipo 1 y en todos los tipos 2, se indica un estudio de extensión con la TCMD.

En los informes anatomatológicos de las biopsias prequirúrgicas realizadas se especifica si hay tumor, el tipo histológico (endometroide o no endometroide) y si este es poco o bien diferenciado. No se especifica el tipo histológico porque necesitan de la pieza

quirúrgica para su estudio completo, ni el grado tumoral (G1, G2 y G3) porque se determina según a la cantidad de componente sólido del tumor.

Las pacientes fueron estudiadas con equipo de RM de 1,5 Teslas *Philips Intera*. Las imágenes fueron realizadas con una matriz de 256 x 256. El estudio se realizó en decúbito supino y con bobina multicanal (5 canales). A todas las pacientes se les indicó la realización de ayuno (6 horas) y se administró buscapina por vía intravenosa 20 mg (*butilbromuro de escopolamina*), o bien por vía subcutánea, cuando no se va a administrar después contraste intravenoso o en pacientes con tratamientos anticoagulantes, que pueden producirse hematomas intramusculares. Está contraindicada su administración en pacientes con alergia comprobada al *butilbromuro de escopolamina* o cualquier componente del producto, glaucoma de ángulo estrecho, retención de orina por cualquier patología uretroprostática, estenosis mecánica del tracto gastrointestinal, íleo paralítico, taquicardia, megacolon y miastenia gravis.

El medio de contraste utilizado en RM es el *gadobutrol (Gadovist)* 1 mmol/ml solución inyectable. Su administración está contraindicada en pacientes con alergia al *gadobutrol* o a cualquiera de sus componentes, y en mujeres con insuficiencia renal grave (Tasa de Filtración Glomerular < 30 ml/min). En nuestro estudio, no se administró contraste, bien porque no estar incluida en el protocolo en los primeros años (hasta el 2006) o en los casos que estaba contraindicada su administración.

El protocolo de RM para el CE utilizado en nuestro hospital incluye las siguientes secuencias:

- ❖ **Secuencias T1 TSE.** Se realizan secuencias TSE rápidas, los parámetros empleados son un TR de 550 ms y un TE de 14 ms. El campo de visión es desde la sínfisis púbica hasta los hilios renales incluyendo los ganglios linfáticos locorreionales y retroperitoneales. Se realizan cortes finos de 3-4 mm y se utiliza una matriz de adquisición de 256 x 256. Otra secuencia, que se utiliza también para la detección de adenopatías que se añadió al protocolo e incluso sustituye en algunos casos a ésta, son secuencias T2 SSh o Balance con TR largos 17601 y TE 100.
- ❖ **Secuencias T2 TSE.** Se realizan en los tres planos, axial sagital y coronal, al cuerpo del útero. Los parámetros empleados en nuestro centro son un TR largo de 3500 ms, TE de 120 ms, un grosor de corte de 3 a 5 mm y una matriz de 256 x 256.
- ❖ **Secuencias dinámicas potenciadas en T1 EG.** Como medio de contraste se utiliza el *Gadovist* por vía intravenoso, la cantidad es de 0,1 mmol por Kilogramo de peso. Las imágenes son adquiridas de forma dinámica, con una técnica que se llama cuadrifásica, a los 0 minutos (precontraste), 30-60 segundos (precoz o arterial), 120 segundos (venosa) y 180 segundos (equilibrio). El mayor contraste entre el tumor y el miometrio se produce a los 50-120 segundos. Se adquieren en el plano axial y sagital con los mismos parámetros, un TR de 450 ms, TE de 20 ms, grosor de corte de 5 mm y matriz de adquisición de 256 x 256.
- ❖ **Secuencias T1 SPIR.** Secuencias T1 con supresión grasa tardías a los 180 segundos en axial y en sagital. Los parámetros son TR de 450 y TE 20.
- ❖ **Secuencias DWI.** Para las secuencias de difusión hemos utilizado dos *valores de b*, un valor bajo de 50 sec/mm² y otro alto de 600 sec/mm². Los parámetros para la

difusión con un *valor b* de 600 son TR 4500 ms y TE 84 ms, grosor de corte de 7 mm y matriz de 128. Los parámetros con un *valor b* 50 son TR 1633 ms, TE de 42 ms, grosor de corte de 7 mm y matriz de 128. No en todas las pacientes se realiza DWI, ya que se incorpora al protocolo en el año 2011 y con el software de la RM no es posible calcular los valores de Coeficiente de Atenuación Aparente (ADC).

Las imágenes de RM fueron evaluadas por tres radiólogos con experiencia en RM. Los informes se realizan basándose en la FIGO antigua hasta el 2011 y a partir de esta fecha con la nueva FIGO. Dichos informes fueron revisados retrospectivamente, seleccionando los datos referentes a la profundidad de la invasión miometrial, infiltración del cérvix, presencia de adenopatías sospechosas y datos de afectación extrauterina (infiltración de la serosa y parametrios). Las características en imagen para cada tipo variables, sobre las que se basan los informes radiólogos, se reflejan en las siguientes tablas (Tabla 12, Tabla 13, Tabla 14 y Tabla 15).

| Criterios en la imagen de RM. Tumor limitado al endometrio o invasión menor 50% |
|---|
| <i>Zona de unión</i> intacta |
| <i>Zona de unión</i> engrosada +/- alteración de intensidad de señal |
| Interfase endometrio-miometrio lisa |
| <i>Zona de unión</i> interrumpida parcialmente con una intensidad de señal (hipointensa en secuencias T2) que se extiende a menos del 50% del miometrio |
| En el estudio dinámico, realce subendometrial intacto o interrumpido con invasión menor del 50% |

Tabla 12. Tumor limitado al endometrio o invasión menor del 50%

| Criterios en la imagen de RM. Invasión miometrial igual o mayor del 50% |
|---|
| Zona de unión con interrupción total |
| La intensidad de señal del tumor se extiende a más del 50% del espesor del miometrio |
| Interfase endometrio-miometrio irregular |
| En el estudio dinámico, realce subendometrial interrumpido e invasión del tumor más del 50% |

Tabla 13. Tumor con invasión igual o mayor del 50%

| Criterios en la imagen de RM. Infiltración del estroma cervical |
|--|
| Orificio cervical interno y endocérnix ensanchados |
| Interrupción del estroma cervical (hipointenso en T2) |

Tabla 14. Infiltración del estroma cervical

| Criterios en la imagen de RM. Adenopatías sospechosas |
|--|
| Tamaño > 1 cm de eje corto ganglios de la pelvis y retroperitoneales |
| Multiplicidad. |
| Contorno irregular. |
| Necrosis |
| Intensidad de la señal anormal (similar a la del tumor primario) |

Tabla 15. Adenopatías sospechosas

Los ginecólogos tuvieron el resultado de la RM antes de la cirugía y todos los casos se discutieron en un comité de tumores, antes de la cirugía. Todas las pacientes fueron sometidas a estadificación quirúrgica que incluye histerectomía radical con salpingo-ooforectomía y en menos casos histerectomía simple. La linfadenectomía pélvica se realiza

siempre en todos los casos excepto paciente no apta para cirugía extensa por razones de médico/anestésicas y/o técnicas o CE tipo I bien diferenciados, sin invasión miometrial según valoración clínica y por RM.

En caso de histología desfavorable (tipo II), se hace linfadenectomía aún en ausencia de infiltración miometrial. La linfadenectomía paraaórtica, se realiza si se dan condiciones de operabilidad y en los siguientes casos: nódulos paraaórticos palpables, nódulos pélvicos positivos, enfermedad macroscópica extrauterina, embolización vasculolinfática e histología desfavorable.

El tiempo promedio entre la RM y la cirugía es de aproximadamente 45 días. Las piezas quirúrgicas son enviadas al Servicio de Anatomía Patológica para su procesado y estudio histológico estándar con análisis macroscópico y microscópico por el mismo patólogo en la mayoría de los casos, con especial dedicación a la ginecología. En nuestro hospital no se realiza biopsia intraoperatoria, porque estudiar todo el miometrio consume mucho recurso humano y dinero. Además los cirujanos prefieren saber antes de la intervención, basándose en los hallazgos de la RM, qué actitud van a seguir y programar el quirófano, rentabilizando el tiempo quirúrgico, sobre todo en nuestro hospital, con déficit de quirófanos disponibles para la población de referencia.

La estadificación de la pieza quirúrgica basada en la FIGO actual es considerada la prueba *gold standard* y se correlacionó con la estadificación con RM basada también con la actual FIGO. Hubo que volver a modificar todos los casos con estadificación basada en la antigua FIGO (*Figura 33*).

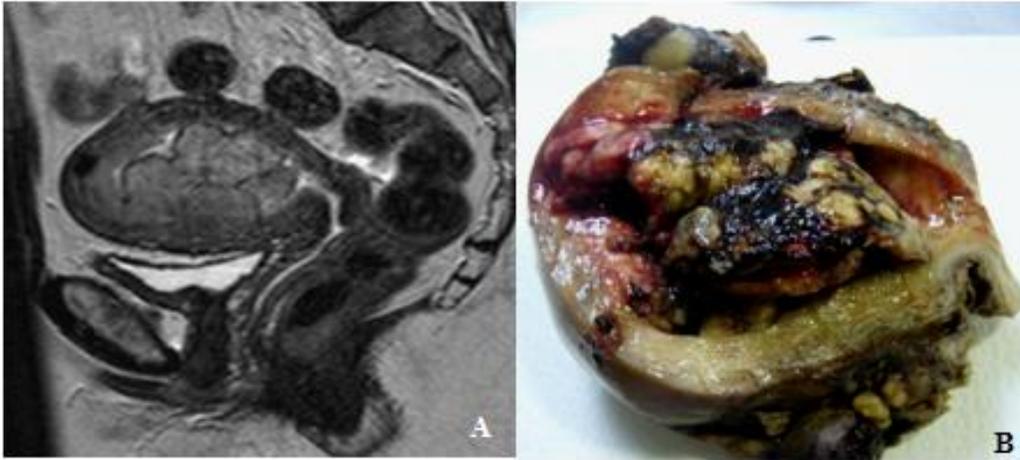


Figura 33. Correlación radiopatológica estadio IA. Figura A. T2 TSE sagital. Tumoración en cavidad endometrial polipoidea, con infiltración superficial del endometrio. Figura B. Pieza quirúrgica de histerectomía, AE estadio IA.

4.5 Criterios de inclusión

1. Pacientes con CE histológicamente documentado por la pieza quirúrgica.
2. Pacientes con CE que se les realizó RM preoperatoria.

4.6 Criterios de exclusión

1. Falta de datos en la historia clínica que no permiten comparar los hallazgos de RM con los de la pieza quirúrgica.
2. Pacientes con CE con RM realizada en otro centro.
3. RM de mala calidad, por mala colaboración del paciente por la situación clínica o por otros motivos.
4. Pacientes con CE intervenidas quirúrgicamente en otro centro.
5. Realización de cirugía paliativa ante los hallazgos quirúrgicos.

4.7 Recogida de datos y procedimiento de muestreo

La recogida de la muestra es a través de una base de datos (*Vitro Path*) proporcionada por el Servicio de Anatomía Patológica de mujeres diagnosticadas de CE en el periodo de tiempo en el que se enmarca nuestro estudio (1 de Enero del 2005 al 1 de Enero del 2014). Se revisan las historias clínicas, a través del sistema informatizado de historia electrónica (*Mambrino*) y se seleccionan a las pacientes que cumplen los dos criterios de inclusión. Posteriormente se elabora un fichero (*Microsoft office Acces data base 2007*), donde se registran los datos de la biopsia endometrial, factores de riesgo de la paciente, hallazgos en la imagen de RM, tipo de tratamiento quirúrgico y hallazgos en la pieza quirúrgica.

De las 275 pacientes incluidas inicialmente en el estudio se excluyeron 12 pacientes porque faltaban datos en la historia clínica, en 30 pacientes se les realizó la RM prequirúrgica en otro centro, en 8 pacientes no se realizó estudio completo por RM por la situación clínica (obesidad, demencia, etc.), en 4 pacientes fueron intervenidas en otros hospitales y en 4 pacientes se les realizó cirugía paliativa. Finalmente se incluyeron 217 pacientes en el estudio (N=217). La base de datos sobre la que se trabaja contiene 217 registros (*Figura 34*). Estos datos son transmitidos a un formato *Excell* y al programa *SPSS*

19.

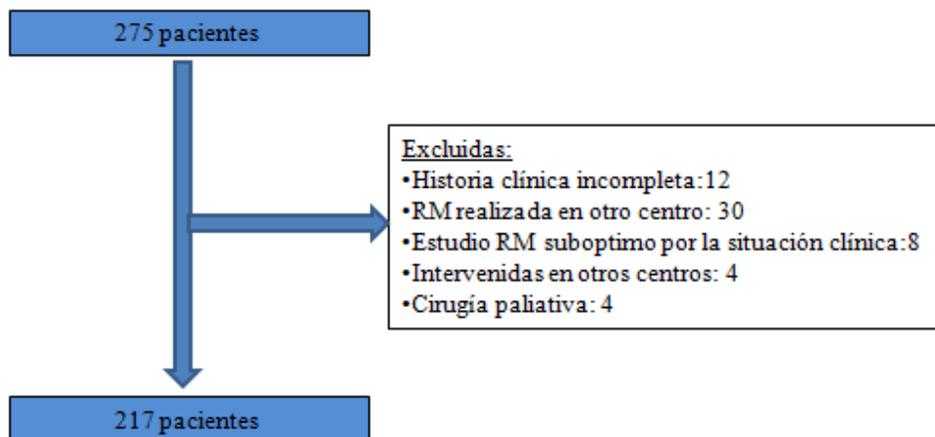


Figura 34. Tamaño de la muestra. Criterios de exclusión

4.8 Variables

En el estudio manejamos diferentes tipos de variables, tipo cuantitativo, como la edad y variables categóricas. Las variables categóricas pueden ser nominales (ej. “si” o “no”) u ordinales (ej. “infiltración miometrial menor del 50%” o “infiltración del miometrio mayor o igual al 50%”). En las variables tanto tipo nominal como ordinal, codificamos como números (ej. “1”: infiltración miometrial menor del 50% y “2”: infiltración del miometrio mayor o igual al 50%).

Las variables evaluadas en la base de datos son las siguientes:

1. Variable numérica sobre la edad (Tabla 16).
2. Variables sobre los factores de riesgo, obesidad, DM, HTA y paridad (Tabla 16). No se evalúan el resto de factores de riesgo como TMX y THS por no estar reflejados en los informes clínicos de las pacientes.

3. Variables sobre la clínica de la paciente, si presenta hemorragia uterina anormal (mujeres premenopausicas y postmenopáusicas) o consultan por otros motivos (Tabla 16).
4. Variables sobre factores pronósticos valorados en la RM, independientemente del estadio final (Tabla 17).
5. Variables sobre la estadificación por RM basada en la FIGO actualizada (Tabla 18).
6. Variables sobre el tipo de cirugía realizada (Tabla 19).
7. Variables sobre la variedad histológica del tumor (Tabla 20).
8. Variables en el grado del tumor en los AE (Tabla 21).
9. Variables sobre factores pronósticos anatomopatológicos valorados en la AP
(

| | |
|--|--------------------------|
| INVASIÓN MIOMETRIO | 1. < 50% 2. = o > 50% |
| INVASIÓN DEL ESTROMA CERVICAL | 1. Si 2. No |
| INVASIÓN DE LA SEROSA Y/O ANEJOS | 1. Si 2. No |
| INVASIÓN DE LA VAGINA Y/O PARAMETRIOS | 1. Si 2. No |
| ADENOPATÍAS PÉLVICAS | 1. Si 2. No |
| ADENOPATÍAS PARAÓRTICAS | 1. Si 2. No |
| INVASIÓN DE LA VEJIGA Y/O RECTO | 1. Si 2. No |

10. Tabla 22).

11. Variables sobre la estadificación FIGO según la AP (Tabla 23).
12. Variables sobre los datos de la biopsia diagnóstica.

| | |
|-----------------------------------|--------|
| EDAD | Número |
| MENOPAUSIA | 1. Si. |
| | 2. No |
| HTA | 1. Si. |
| | 2. No |
| OBESIDAD | 1. Si |
| | 2.No |
| DM | 1. Si |
| | 2.No |
| PARIDAD | 1. Si |
| | 2 .No |
| HEMORRAGIA UTERINA ANORMAL | 1. Si |
| | 2. No |

Tabla 16. Variables relacionadas con la edad, factores de riesgo y clínica.

| | |
|--|--------------|
| INVASIÓN MIOMETRIO | 1. < 50% |
| | 2. = o > 50% |
| INVASIÓN DEL ESTROMA CERVICAL | 1. Si |
| | 2. No |
| INVASIÓN DE LA SEROSA Y/O ANEJOS | 1. Si |
| | 2. No |
| INVASIÓN DE LA VAGINA Y/O PARAMETRIOS | 1. Si |
| | 2. No |
| ADENOPATÍAS PÉLVICAS | 1. Si |
| | 2. No |
| ADENOPATÍAS PARAÓRTICAS | 1. Si |
| | 2. No |
| INVASIÓN DE LA VEJIGA Y/O RECTO | 1. Si |
| | 2. No |

Tabla 17. Variables sobre factores pronósticos valorados en la RM.

| | |
|----------------------|---|
| ESTADIO IA | 1 |
| ESTADIO IB | 2 |
| ESTADIO III | 3 |
| ESTADIO IIIA | 4 |
| ESTADIO IIIB | 5 |
| ESTADIO IIIC1 | 6 |
| ESTADIO IIIC2 | 7 |
| ESTADIO IVA | 8 |
| ESTADIO IV B | 9 |

Tabla 18. Variables sobre la estadificación por RM basada en la FIGO actualizada.

| | |
|--|-------|
| HISTERECTOMÍA SIMPLE | 1. Si |
| | 2. No |
| HISTERECTOMÍA RADICAL | 1. Si |
| | 2. No |
| LINFADENECTOMÍA PÉLVICA | 1. Si |
| | 2. No |
| LINFADENECTOMÍA PELVICA Y PARAAÓRTICA | 1. Si |
| | 2. No |

Tabla 19. Variables sobre el tipo de cirugía realizada.

| | |
|-------------------------|---|
| ENDOMETROIDE | 1 |
| CÉLULAS CLARAS | 2 |
| SEROSO-PAPILAR | 3 |
| TUMOR MÜLLERIANO | 4 |
| VILLOGLANDULAR | 5 |
| OTROS | 6 |

Tabla 20. Variables sobre la variedad histológica del tumor.

| | |
|-----------|---|
| G1 | 1 |
| G2 | 2 |
| G3 | 3 |

Tabla 21. Variables en el grado del tumor en los AE.

| | |
|--|--------------------------|
| INVASIÓN MIOMETRIO | 1. < 50% 2. = o > 50% |
| INVASIÓN DEL ESTROMA CERVICAL | 1. Si 2. No |
| INVASIÓN DE LA SEROSA Y/O ANEJOS | 1. Si 2. No |
| INVASIÓN DE LA VAGINA Y/O PARAMETRIOS | 1. Si 2. No |
| ADENOPATÍAS PÉLVICAS | 1. Si 2. No |
| ADENOPATÍAS PARAÓRTICAS | 1. Si 2. No |
| INVASIÓN DE LA VEJIGA Y/O RECTO | 1. Si 2. No |

Tabla 22. Variables sobre factores pronósticos valorados en la AP.

| | |
|----------------------|---|
| ESTADIO IA | 1 |
| ESTADIO IB | 2 |
| ESTADIO III | 3 |
| ESTADIO IIIA | 4 |
| ESTADIO IIIB | 5 |
| ESTADIO IIIC1 | 6 |
| ESTADIO IIIC2 | 7 |
| ESTADIO IVA | 8 |
| ESTADIO IVB | 9 |

Tabla 23. Variables sobre la estadificación FIGO según la AP.

| | |
|------------------------------|---|
| NO DATOS DE LA BIOPSIA | 1 |
| ENDOMETROIDE DIFERENCIADO | 2 |
| ENDOMETROIDE NO DIFERENCIADO | 3 |
| NO ENDOMETROIDE | 4 |

Tabla 24. Variables sobre los datos de la biopsia diagnóstica de CE

4.9 Análisis estadístico

4.9.1 ESTADÍSTICA DESCRIPTIVA

A partir de la población de estudio se realiza un análisis descriptivo con las siguientes variables:

- ❖ **Edad.** Calculamos la edad media, edad mínima, edad máxima y la derivación estándar (DE).
- ❖ **Factores de riesgo.** Se valoran la obesidad, HT, DM y paridad. Se calcularon sus frecuencias absolutas
- ❖ **Clínica.** Se valora las pacientes que acuden por metrorragias o por otras causas. Se calcularon sus frecuencias absolutas
- ❖ **Tipo cirugía realizada.** Se valora el tipo de histerectomía simple o radical y si se realiza linfadenectomía pélvica o combinada con la paraaórtica. Se calcularon frecuencias absolutas

4.9.2 ESTUDIO DE CONCORDANCIA ENTRE LA RM Y LA PIEZA QUIRÚRGICA

Realizamos un estudio de concordancia midiendo las mismas variables con un método distinto, con RM y con la AP de la pieza quirúrgica, considerando a ésta como prueba *gold standard*. Calculamos el *coeficiente de concordancia Kappa* con un rango de -1 a 1. Un valor de 1 indica concordancia perfecta y un valor de -1, peor concordancia que la debida por azar. Aunque el *índice kappa* es 1 la concordancia perfecta, debido a las frecuencias de aparición de cada variable, el *índice kappa máximo* teórico que se puede obtener se ve reducido. Así, se indica el *índice kappa* observado y se contrasta con el *kappa máximo* que se puede obtener para cada variable. Calculamos el *P-valor*, que es la probabilidad de que el valor calculado para *índice kappa* sea obtenido por casualidad o error. Por ello, en medicina se suelen buscar *P-valor* < 0,001.

Realizamos el estudio de concordancia con las siguientes variables de la RM y de la pieza quirúrgica.

- ❖ **Variables de la RM:** Invasión del miometrio, infiltración del estroma cervical, invasión de la serosa y anejos, invasión de la vagina y parametrios, presencia de adenopatías pélvicas y paraaórticas y por último la estadificación prequirúrgica según FIGO.
- ❖ **Variables de la pieza quirúrgica:** Invasión del miometrio, infiltración del estroma cervical, invasión de la serosa y anejos, invasión de la vagina y parametrios, presencia de adenopatías pélvicas y paraaórticas y por último la estadificación prequirúrgica según FIGO.

4.9.3 BONDAD PREDICTIVA DE LA RM

Con el análisis de bondad predictiva, consideramos a la pieza quirúrgica como prueba *gold standard*, es decir, como verdad absoluta y calcular métricas sobre la capacidad predictiva de la RM para determinar factores pronóstico, independientes de la estadificación final como son la invasión miometrial, infiltración del estroma cervical, infiltración extrauterina y adenopatías sospechosas. Por último calculamos la bondad predictiva para la estadificación final.

Los datos obtenidos permiten clasificar a las pacientes en cuatro grupos según una tabla 2 x 2. En ella, se enfrenta el resultado de la variable precedida con RM con las variables de la pieza quirúrgica. El resultado de la prueba puede ser correcto, Verdadero Positivo (VP) y Verdadero Negativo (VN), Falso Positivo (FP) y Falso Negativo (FN). El análisis de su validez puede obtenerse calculando los valores de Exactitud (E), Sensibilidad (S), Especificidad (E), Valor Predictivo Positivo (VPP) y Valor Predictivo negativo (VPN).

- ❖ **Exactitud (E).** Capacidad para clasificar de manera correcta a los individuos en enfermos o no enfermos.
- ❖ **Sensibilidad (S).** Probabilidad de clasificar correctamente a un individuo enfermo, es decir, la probabilidad de que para un sujeto enfermo se obtenga en la prueba un resultado positivo.
- ❖ **Especificidad (E).** Probabilidad de clasificar correctamente a un individuo sano, es decir, la probabilidad de que para un sujeto sano se obtenga un resultado negativo.

- ❖ **Valor Predictivo positivo (VPP).** Probabilidad de padecer la enfermedad si se obtiene un resultado positivo en el test.
- ❖ **Valor Predictivo negativo (VPN).** Probabilidad de que un sujeto con un resultado negativo en la prueba esté realmente sano.
- ❖ **Características Operativas del Receptor (Curvas ROC).** Estas curvas constituyen una herramienta fundamental en el proceso de evaluación de las pruebas diagnósticas radiológicas (206). Las curvas ROC son índices de la exactitud diagnóstica y proporcionan un criterio unificador en el proceso de evaluación de una prueba. El AUC (área bajo la curva) es la probabilidad de que ante un par de individuos, uno enfermo y el otro sano, la prueba los clasifique correctamente. En las curvas ROC cualitativamente, cuanto más próxima es una curva a la esquina superior izquierda, más alta es la exactitud global de la prueba. El AUC se interpreta el de la siguiente manera: valores entre 0,5 y 0,7 indican baja exactitud, entre 0,7 y 0,9 pueden ser útiles para algunos propósitos y un valor mayor de 0,9 indica exactitud alta (207).

4.9.4 ESTUDIO DE CONCORDANCIA EN LAS PACIENTES DE BAJO RIESGO

Para finalizar, realizamos un estudio de concordancia para las pacientes de bajo riesgo. Seleccionamos dos grupos de pacientes, un grupo de pacientes de bajo riesgo prequirúrgico y otro grupo de pacientes bajo riesgo postquirúrgico.

- ❖ **Bajo riesgo prequirúrgico.** Revisamos los informes radiológicos de la RM e histológicos de la biopsia endometrial donde se diagnóstica a las pacientes de CE.

Posteriormente seleccionamos a las pacientes en estadio IA por RM y los tipo de CE tipo I (endometrioides) diferenciados diagnosticados en la biopsia. En los informes de la biopsia endometrial de nuestro hospital, no se informa el grado de diferenciación, sólo si son bien o mal diferenciados.

- ❖ **Bajo riesgo quirúrgico.** Revisando los informes histológicos de las piezas quirúrgicas seleccionamos a las pacientes en estadio IA de CE tipo I endometrioides, G1 y G2.

4.10 Comparación de los valores con el estado del arte

Por último se realiza una revisión sistemática de la literatura con los resultados publicados en la literatura nacional e internacional utilizando las siguientes bases de datos: *Google académico, IBECS, IME, Pubmed, Wok y Trip Database*. Se recogen estudios publicados entre 1980 y 2014, con un seguimiento prospectivo de la literatura hasta el 2016. La búsqueda bibliográfica se limita a estudios en español, francés e inglés Se incluyeron en el análisis: metaanálisis, revisiones sistemáticas, ensayos clínicos aleatorizados o no aleatorizados, estudios prospectivos y retrospectivos. Se excluyeron del estudio editoriales, cartas al editor, informes de casos, comunicados de prensa, y de los animales. Después de la selección y valoración crítica de los artículos, se obtienen un total de 239 artículos, que incluimos en el Gestor Bibliográfico *Endnote*.

5 RESULTADOS

5 RESULTADOS

5.1 Estadística Descriptiva

El tamaño de la muestra es de 217 pacientes (N).

5.1.1 EDAD, FACTORES DE RIESGO Y CLÍNICA

La edad media es de 67,06 años con desviación estándar (DE) de 10,49 y un rango de edad entre 33 y 88 años. Por debajo de los 40 años sólo hubo 3 casos (1,38% de incidencia) (Tabla 25).

| | N | Mínima | Maxima | Media | DE |
|------|-----|--------|--------|-------|--------|
| EDAD | 217 | 33 | 88 | 67,06 | 10,349 |

Tabla 25. Edad

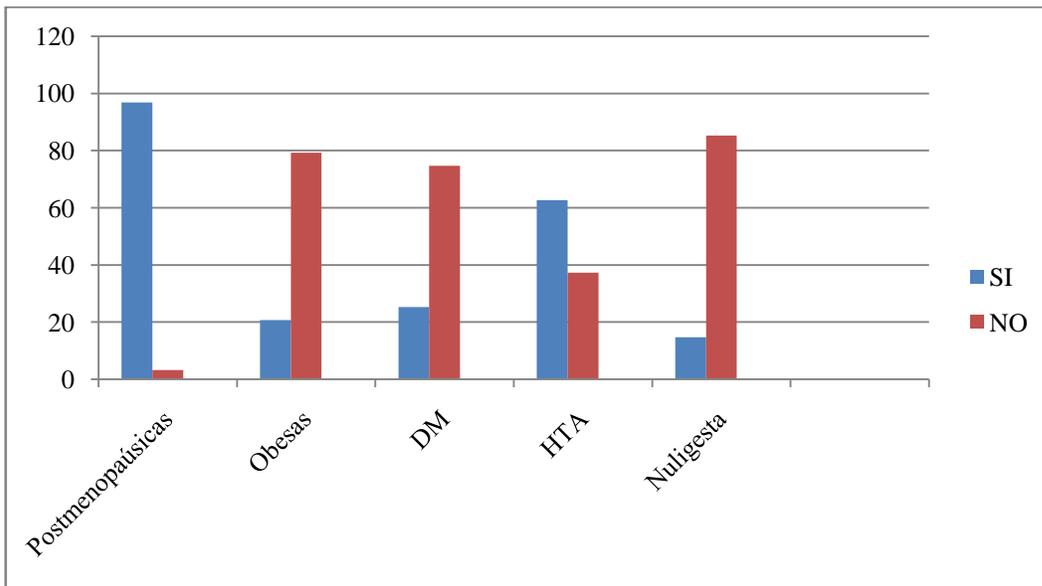
En relación a los factores de riesgo de las pacientes, el 96,8% de las mujeres eran post-menopáusicas, el 20,7% obesas, el 25,3% diabéticas, el 62,7% hipertensas y el 85,3% eran multíparas.

Respecto a la clínica el 82% consulta por metrorragia o hemorragia uterina normal. El 18% consulta por otros motivos o es un hallazgo casual en una revisión ginecológica de rutina.

La distribución de estas variables se registra en la Tabla 26 y se representa en la Gráfica 1.

| | | N | % |
|----------------------------|------------------|-----|-------|
| MENOPAUSIA | POSTMENOPAUSICAS | 210 | 96,8% |
| | PREMENOPAUSICAS | 7 | 3,2% |
| OBESIDAD | NO | 172 | 79,3% |
| | SI | 45 | 20,7% |
| DM | NO | 162 | 74,7% |
| | SI | 55 | 25,3% |
| HTA | NO | 81 | 37,3% |
| | SI | 136 | 62,7% |
| PARIDAD | MULTIPARA | 185 | 85,3% |
| | NULIGESTA | 32 | 14,7% |
| HEMORRAGIA UTERINA ANORMAL | NO | 39 | 18,0% |
| | SI | 178 | 82,0% |

Tabla 26. Variables relacionadas con la edad, factores de riesgo y clínica.

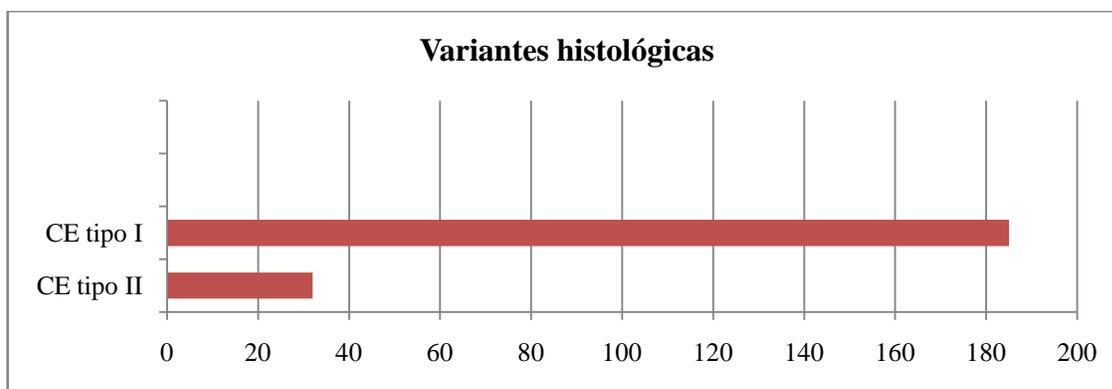


Gráfica 1. Se representan los factores de riesgo relacionados con el CE en la muestra.

5.1.2 TIPO HISTOLÓGICO Y GRADO DE LA PIEZA QUIRÚRGICA

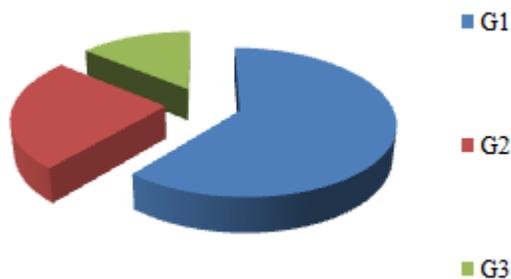
La variedad histológica más frecuente es el endometroide (CE tipo I) el 85,25% de los casos (N=185), los no endometrioides (CE tipo II) constituyen el 14,75% de los casos (N=32). Los datos se representan en la Gráfica 2.

Del grupo de los no endometrioides (CE tipo II), el 7,83% eran del subtipo histológico seroso, el 0,92% de células claras, el 2,30% Tumor Mülleriano y el 3,68% otros subtipos.



Gráfica 2. Variedad histológica. CE tipo I y CE tipo II.

En los CE tipo I, el 61,08% bien diferenciados (G1), el 24,87% son moderadamente diferenciados (G2) y el 14,05% mal diferenciados (G3). Los datos se representan en la Gráfica 3.



Gráfica 3. Grado de diferenciación del CE tipo I.

5.1.3 TRATAMIENTO QUIRÚRGICO

En la mayoría de los casos se realizó histerectomía radical (88,9% de los casos) y en menos casos histerectomía simple (11,1% de los casos). La linfadenectomía pélvica se practicó en el 78,3% y se añadió la linfadenectomía paraaórtica en el 5,1% de los casos (Tabla 27).

| | | | |
|-----------------------------|---------|-----|-------|
| HISTERECTOMÍA | SIMPLE | 24 | 11,1% |
| | RADICAL | 193 | 88,9% |
| LINFADENECTOMIA PELVICA | SÍ | 170 | 78,3% |
| LINFADENECTOMIA PARAAÓRTICA | SÍ | 11 | 5,1% |

Tabla 27. Tratamiento quirúrgico practicado a las mujeres.

5.2 Concordancia entre la RM y la AP

En este estudio se evalúa el juicio realizado con RM y el juicio realizado con la pieza quirúrgica, considerando a ésta última como la prueba *gold standard*. A continuación se muestran tablas de concordancia frente ambos métodos. Las variables evaluadas son invasión miometrial, infiltración del estroma cervical, invasión de la serosa y anejos, invasión de vagina y parametrios, adenopatías pélvicas y/o para-aórticas e invasión de vejiga y recto, todas estas variables se estudian independientemente de la estadificación final. Y por último estudiamos la concordancia para la estadificación, según la FIGO.

5.2.1 INVASIÓN MIOMETRIAL

En el 52,54% de los casos (114/217) la RM predice que la *invasión es igual o mayor del 50%*. En la histología de la pieza quirúrgica en el 53,91% de los casos (117/217) muestran *invasión miometrial igual o mayor del 50%*. Los datos de la RM se correlacionan con la AP en el 85,08% de los casos (97/114) y en el 14,92% (17/114) se sobrestiman, con

invasión menor del 50%. En el 47,46% de los casos (103/217), la RM predice que *no hay invasión o que es menor del 50%*. La histología de la pieza quirúrgica informa que en el 46,09% de los casos (100/217) *no hay invasión o invasión miometrial menor 50%*. Los datos de la RM se correlacionan con la AP en el 80,58% de los casos (83/103) y en el 19,42% (20/103) se subestiman, con una invasión mayor del 50%. El *índice Kappa* es de 0,658 (*Kappa máximo* de 0,972) y el *P-valor* < 0,001. Los datos se representan en la Tabla 28.

| INVASIÓN DEL MIOMETRIO | | | | |
|------------------------|----------|----------------|-----------------|--|
| | <i>K</i> | <i>P-valor</i> | <i>K máximo</i> | |
| | 0.658 | < 0.001 | 0.972 | |

| RM | AP | | | TOTAL |
|-------|------|------|-------|-------|
| | <50% | ≥50% | TOTAL | |
| <50% | 83 | 20 | 103 | |
| ≥50% | 17 | 97 | 114 | |
| TOTAL | 100 | 117 | 217 | |

Tabla 28. Tabla de concordancia para la invasión del miometrio.

5.2.2 INVASIÓN DEL ESTROMA CERVICAL

En el 8,30% (18/217) de los casos la RM detecta *infiltración del estroma cervical*. La histología de la pieza quirúrgica muestra invasión del estroma cervical en el 12,45% (27/17). Los datos de la RM se correlacionan con la AP en el 88,88% de los casos (16/18) y se sobrestiman en el 11,12% de los casos (2/18), no observando infiltración del estroma cervical. En el 91,70% (199/217) la RM informa de *no infiltración del estroma cervical*. La histología de la pieza quirúrgica en el 87,55% de los casos (190/217) muestra *no infiltración del estroma cervical*. Los datos de la RM se correlacionan con la AP en el

94,47% (188/199) casos y en el 5,53% de los casos (11/199) se subestiman, con infiltración del estroma cervical. El *índice Kappa* es de 0,679 (*Kappa máximo* de 0,778) y el *P-Valores* < 0,001. Los datos se representan en la Tabla 29.

| INFILTRACIÓN DEL ESTROMA CERVICAL | | | | |
|-----------------------------------|----------------|-----------------|-----|-------|
| <i>K</i> | <i>P-valor</i> | <i>K máximo</i> | | |
| 0.679 | < 0.001 | 0.778 | | |
| RM | AP | | | |
| | | NO | SI | TOTAL |
| | NO | 188 | 11 | 199 |
| | SI | 2 | 16 | 18 |
| TOTAL | 190 | 27 | 217 | |

Tabla 29. Tabla de concordancia para la infiltración del estroma cervical

5.2.3 INVASIÓN DE LA SEROSA Y/O ANEJOS

La RM predice que hay *invasión de la serosa y/o anejos* en el 4,6% de los casos (10/217). En la histología de la pieza quirúrgica en el 5,06% de los casos (11/217) muestran *invasión de la serosa y/o anejos*. Los datos de la RM se correlacionan con AP en el 50% de los casos (5/10) y en el 50% de los casos (5/10) se sobrestiman. La RM predice que *no hay invasión de la serosa y/o anejos* en el 95,4% de los casos (207/217). La histología de la pieza quirúrgica muestra que *no hay invasión de la serosa y/o anejos* en el 94,9% de los casos (206/210). Los datos de la RM se correlacionan con la AP en el 97,1% (201/207) y en el 2,89% (6/207) se subestiman. El *índice Kappa* es de 0,4496 (*Kappa máximo* de 0,95) y el *P-valor* < 0,001. Los datos se representan en la Tabla 30.

| INVASIÓN DE LA SEROSA Y/O ANEJOS | | | | |
|----------------------------------|----------------|-----------------|----|-------|
| <i>K</i> | <i>P-valor</i> | <i>K máximo</i> | | |
| 0.4496 | <0.001 | 0.95 | | |
| RM | AP | | | |
| | | NO | SI | TOTAL |
| | NO | 201 | 6 | 207 |
| | SI | 5 | 5 | 10 |
| | TOTAL | 206 | 11 | 17 |

Tabla 30. Tabla de concordancia para la invasión de la serosa y/o anejos

5.2.4 AFECTACIÓN DE LA VAGINA Y/O PARAMETRIOS

La RM predice que hay *invasión de la vagina y/o de parametrios* en el 0,92% de los casos (2/217). La histología de la pieza quirúrgica muestra *invasión de la vagina y/o parametrios* en el 0,92 % de los casos (2/179). Los datos de la RM se correlacionan con la AP en el 50 % (1/2) casos y en el 50 % se sobrestiman (1/2). La RM predice que *no hay invasión de vagina y/o parametrios* en el 99,08% casos (215/217). La histología de la pieza quirúrgica muestra *no ha y invasión* en el 99,08% (215/217). Los datos de la RM se correlacionan con los datos de la AP en el 99, 54% (214/215) y en el 0,46% de los casos se subestiman (1/215). El *índice Kappa* es de 0,495 (*Kappa máximo* de 1) y el *P-valor* < 0,001. Los datos se representan en la Tabla 31

| AFECTACIÓN DE LA VAGINA Y/O PARAMETRIOS | | | | |
|---|----------------|---------------------|----|-------|
| <i>K</i> | <i>P-valor</i> | <i>Kappa maximo</i> | | |
| 0.495 | < 0.001 | 1.0 | | |
| RM | AP | | | |
| | | NO | SI | TOTAL |
| | NO | 214 | 1 | 215 |
| | SI | 1 | 1 | 2 |
| | TOTAL | 215 | 2 | 217 |

Tabla 31. Tabla de concordancia para la invasión de la vagina y/o parametrios.

5.2.5 AFECTACIÓN DE LA VEJIGA Y/O RECTO

La RM predice que en el 1,38% de los casos (3/217) hay *invasión de la vejiga y/o recto*. En la histología de la pieza quirúrgica no hay ningún caso de afectación local, por lo que en el 100 % se sobrestima. La RM predice que *no hay invasión del recto y/o vejiga* en el 98,62% de los casos (214/217). La histología de la pieza quirúrgica muestra que no hay invasión en el 98,15% (213/217). Los datos de la RM se correlacionan con la AP en el 97,67% de los casos (210/214) y en el 1,43% casos se subestiman (4/214). El índice Kappa es de -0,016 (*Kappa máximo* es de 0,8548) y el *P-valor* > 0,05. Los datos se representan en la Tabla 32.

| INVASIÓN DE LA VEJIGA Y/O RECTO | | | | |
|---------------------------------|----------------|---------------------|---|-------|
| <i>Kappa</i> | <i>P-valor</i> | <i>Kappa máximo</i> | | |
| -0.016 | >0.05 | 0.8548 | | |
| RM | AP | | | TOTAL |
| | NO | SI | | |
| | NO | 210 | 4 | 214 |
| | SI | 3 | 0 | 3 |
| | TOTAL | 213 | 4 | 217 |

Tabla 32. Tabla de concordancia para la invasión de la de la vejiga y/o recto

5.2.6 ADENOPATÍAS PÉLVICAS

La RM predice que hay *adenopatías pélvicas* sospechosas en el 4,60% de los casos (10/217). En la linfadenectomía en el 6,91% de los casos (15/217) hay adenopatías pélvicas metastásicas. La RM se correlaciona con la AP en el 50% (5/10) casos y se sobrestima el 50 % de los casos (5/10). La RM predice que *no hay adenopatías pélvicas* sospechosas en el 95,39% de los casos (207/217). En la linfadenectomía en el 93,08% de los casos (202/217) *no hay adenopatías pélvicas* metastásicas. La RM se correlaciona con la

linfadenectomía pélvica en el 95,16% (197/217) casos y en el 4,83% de los casos se subestima. El *Kappa* es de 0,365 (*Kappa máximo* de 0,788) y el *P valor* < 0,001. Los datos se representan en la Tabla 33.

| ADENOPATÍAS PÉLVICAS | | | | |
|----------------------|----------------|-----------------|-----|-------|
| <i>K</i> | <i>P-valor</i> | <i>K máximo</i> | | |
| 0.365 | < 0.001 | 0.788 | | |
| RM | AP | | | |
| | | NO | SI | TOTAL |
| | NO | 197 | 10 | 207 |
| | SI | 5 | 5 | 10 |
| TOTAL | 202 | 15 | 217 | |

Tabla 33. Tabla de concordancia para las adenopatías pélvicas.

5.2.7 ADENOPATÍAS PARAAÓRTICAS.

La RM predice que hay *adenopatías paraaórticas* sospechosas en el 1,39% de los casos (3/217). En la linfadenectomía el 0,46% de los casos (1/217) tenían *adenopatías paraaórticas* metastásicas. La RM no se correlaciona la linfadenectomía en los 3 casos se sobrestiman. La RM predice que *no hay adenopatías paraaórticas* sospechosas en el 98,61% de los casos (214/217). En la linfadenectomía *no hay adenopatías paraaórticas metastásicas* en el 99,53% de los casos (216/217). Los hallazgos de la RM se correlacionan con la linfadenectomía en el 99,53 % de los casos (213/216) casos y en el 0,46 % (1/216) se subestiman. El *índice kappa* es de 0,0069 (*Kappa máximo* de 0,487) y el *P-valor* es > 0,05. Los datos se representan en la Tabla 34.

| ADENOPATÍAS PARAAÓRTICAS | | | | |
|--------------------------|---------|--------------|----|-------|
| Kappa | P-valor | Kappa máximo | | |
| 0.0069 | >0.05 | 0.497 | | |
| RM | AP | | | |
| | | NO | SI | TOTAL |
| | NO | 213 | 1 | 214 |
| SI | 3 | 0 | 3 | |
| TOTAL | | 216 | 1 | 217 |

Tabla 34. Tabla de concordancia para las adenopatías paraaórticas

5.2.8 ADENOPATÍAS PÉLVICAS Y/O PARAAÓRTICAS

La RM en el 5,06% de los casos (11/217) predice que hay adenopatías sospechosas. La linfadenectomía muestra que en el 6,91% de los casos (15/217) tienen adenopatías metastásicas. La RM se correlaciona con la linfadenectomía en el 45,45 % (5/11) y se sobrestiman en el 54,55 % de los casos (6/11). La RM predice que *no hay adenopatías sospechosas* en el 94,93% de los casos (206/217). En la linfadenectomía *no hay adenopatías* metastásicas en el 92,62% (202/217). Los hallazgos de la RM se correlaciona con la linfadenectomía en el 97,02 % de los casos (196/202) en el 2,97 % (10/202) se subestima el diagnóstico. El *índice kappa* es de 0,3464 (*Kappa máximo* de 0,8366) y el *P-Valor* es < 0,001. Los datos se reflejan en la Tabla 35.

| ADENOPATÍAS PÉLVICAS + PARAAÓRTICAS | | | | |
|-------------------------------------|---------|----------|----|-------|
| K | P-valor | K máximo | | |
| 0.3464 | <0.001 | 0.8366 | | |
| RM | AP | | | |
| | | NO | SI | TOTAL |
| | NO | 196 | 10 | 206 |
| SI | 6 | 5 | 11 | |
| TOTAL | | 201 | 15 | 217 |

Tabla 35. Tabla de concordancia para la evaluación en conjunto de las adenopatías

5.2.9 ESTADIFICACIÓN CON RM

Según la estadificación FIGO evaluamos los siguientes estadios: IA, IB, II, IIIA y IIIC1. La concordancia para los estadios IIIC2, IVA y IVB no se puede calcular porque no hay ningún paciente que en la pieza quirúrgica estadio III C2 ni IVA. Del estadio IVB, no hay ningún caso de predicción con RM.

La RM predijo que 94 casos eran estadio IA. En la pieza quirúrgica 89 casos fueron estadio IA. Los hallazgos de la RM se correlacionaron con los hallazgos de la AP en 72 casos (76,6%) y en 22 pacientes se subestima el diagnóstico (23,40%).

La RM predijo que 94 casos eran estadio IB. En la pieza quirúrgica 81 casos fueron estadio IB. La RM se correlaciona con los hallazgos de la histología de la pieza quirúrgica en 66 pacientes (70,21%), en 16 casos se sobrestima (17,0%) y en 12 casos se subestima el diagnóstico (12,76%).

La RM predijo que 8 casos eran estadio II. En la pieza quirúrgica 17 casos eran estadio II. La RM se correlaciona con la pieza de la histología en 6 casos (75%) y en 2 casos se subestima el diagnóstico (25%)

La RM predijo que 9 casos eran estadios IIIA. En la pieza quirúrgica 10 casos fueron estadio II. La RM se correlaciona con la pieza de la histología en 5 casos (55,55%), se sobrestima en 3 casos (33,33%) y se subestima en 1 caso (11,11%).

La RM predijo que 1 caso era estadio IIIB. En la pieza quirúrgica 1 caso era estadio IIIB. Los hallazgos de la RM y de la pieza quirúrgica se correlacionan en el 100%.

La RM predijo que 6 casos eran estadios *III C1*. En la pieza quirúrgica 16 eran estadio *IIIC1*. Los hallazgos de la RM y de la pieza quirúrgica se correlacionan en 3 casos (50 %) y se subestima en 10 casos el diagnóstico (50%).

El *índice Kappa* para la estadificación es de 0,571 (*Kappa máximo* de 0,867). El *P-valor* < 0,001. Los datos se reflejan en la Tabla 36.

| ESTADIFICACIÓN FIGO | | | | | | | | |
|---------------------|---------|--------------|--|--|--|--|--|--|
| Kappa | P-valor | Kappa máximo | | | | | | |
| 0.571 | <0.001 | 0.867 | | | | | | |

| | | AP | | | | | | |
|-------|----|----|----|----|------|------|-------|-------|
| RM | | IA | IB | II | IIIA | IIIB | IIIC1 | TOTAL |
| | IA | 72 | 12 | 7 | 1 | 0 | 2 | 94 |
| IB | 16 | 66 | 3 | 2 | 0 | 7 | 94 | |
| II | 0 | 0 | 6 | 2 | 0 | 0 | 8 | |
| IIIA | 0 | 2 | 1 | 5 | 0 | 1 | 9 | |
| IIIB | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 1 | |
| IIIC1 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 4 | 6 | |
| TOTAL | 89 | 81 | 17 | 10 | 1 | 14 | 212 | |

Tabla 36. Tabla de concordancia para la estadificación según la FIGO

5.3 Bondad predictiva de la RM

5.3.1 BONDAD PREDICTIVA PARA LOS CRITERIOS DE ESTADIFICACIÓN.

Para la *no invasión o invasión miometrial menor del 50%* los valores para la sensibilidad, especificidad, exactitud, VPP y VPN fueron de 83%, 82,9%, 82,9%, 80,6% y 85,1% respectivamente. Para la *invasión miometrial igual o mayor del 50%* los valores

para sensibilidad, especificidad, exactitud, VPP y VPN fueron de 82,9%, 83,2%, 83%, 85,1% y 80,6% respectivamente.

Para la *infiltración del estroma cervical* los valores para sensibilidad, especificidad, exactitud, VPP y VPN fueron de 59,3%, 98,9%, 94%, 88,95% y del 94,5% respectivamente.

Para la *invasión de la serosa y/o anejos* los valores para la sensibilidad, especificidad, exactitud, VPP y VPN fueron de 45,5%, 97,5%, 94,9%, 50% y 97,1% respectivamente.

Para la *invasión de vagina y/o parametrios* los valores para sensibilidad, especificidad, exactitud, VPP y VPN fueron de 50%, 99,5%, 99,1%, 50% y 99,5% respectivamente.

Para la presencia de *adenopatías sospechosas* los valores de sensibilidad, especificidad, exactitud, VPP y VPN fueron de 33,3%, 97,5%, 92,6%, 45,5% y del 95,1% respectivamente.

Para la *invasión de vejiga y/o recto* los valores para especificidad, exactitud y VPN fueron del 98,6%, 96,7% y 98,1% respectivamente. No se calcularon la sensibilidad y VPP, puesto que en la pieza quirúrgica no había ningún caso de afectación de la vejiga o el recto.

Los datos sobre bondad predictiva para las variables explicadas anteriormente se reflejan en la Tabla 37.

| | N | VP | FP | FN | VN | S | E | Exact. | VPP | VPN |
|---------------------------------------|-----|----|----|----|-----|-------|-------|--------|-------|-------|
| SIN O INVASIÓN DEL MIOMETRIO < 50 % | 217 | 83 | 20 | 17 | 97 | 83,0% | 82,9% | 82,9% | 80,6% | 85,1% |
| INVASIÓN DEL MIOMETRIO IGUAL O > 50 % | 217 | 97 | 17 | 20 | 83 | 82,9% | 83,2% | 83,0% | 85,1% | 80,6% |
| INFILTRACIÓN DEL ESTROMA CERVICAL | 217 | 16 | 2 | 11 | 188 | 59,3% | 98,9% | 94,0% | 88,9% | 94,5% |
| INVASIÓN SEROSA Y/O ANEJOS | 217 | 5 | 5 | 6 | 201 | 45,5% | 97,5% | 94,9% | 50% | 97,1% |
| INVASIÓN DE LA VAGINA Y/O PARAMETRIOS | 217 | 1 | 1 | 1 | 214 | 50% | 99,5% | 99,1% | 50% | 99,5% |
| ADENOPATÍAS | 217 | 5 | 6 | 10 | 196 | 33,3% | 97,0% | 92,6% | 45,5% | 95,1% |
| INVASIÓN VEJIGA Y/O RECTO | 217 | 0 | 3 | 4 | 210 | - | 98,6% | 96,7% | - | 98,1% |

Tabla 37. Tabla de bondad predictiva de la RM. N: tamaño de la muestra. VP: Verdaderos positivos. FP: Falsos Positivos. FN: Falsos Negativos. VN: Verdaderos Negativos. S: Sensibilidad. E: Especificidad. Exact: Exactitud. VPP: Valor Predictivo Positivo. VPN: Valor Predictivo Negativo. AUC. Área bajo la curva.

5.3.2 BONDAD PREDICTIVA PARA LA ESTADIFICACIÓN FINAL

Se calculó la bondad predictiva para la estadificación final y los datos se registran en la Tabla 38.

En el estadio I, para el estadio IA nuestro estudio mostró unos valores de exactitud, sensibilidad y especificidad del 79,9%, 80,90% y 78,85 % respectivamente. Para el estadio IB los valores fueron de 78,1 %, 81,48 % y de 75,86 % respectivamente.

En el estadio II los valores de exactitud, sensibilidad y especificidad fueron del 92,22 %, 35,29% y 98,67 % respectivamente.

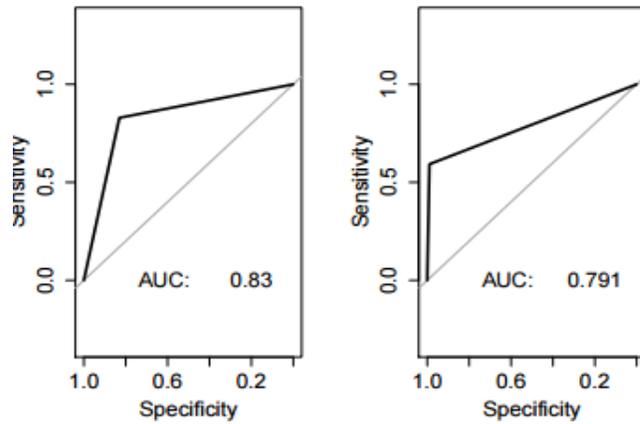
En el estadio III, para el estadio IIIA los valores de exactitud, sensibilidad y especificidad fueron del 94,48 %, 50 % y 97,39 % respectivamente, para el estadio IIIB de 100%, 100% y 100% y para el estadio IIIC1 del 92,77 %, 28,57 % y de 98, 69 % respectivamente.

| | Exact. | S | E |
|---------------------|--------|--------|--------|
| ESTADIO IA (N=94) | 79,79% | 80,90% | 78,85% |
| ESTADIO IB (N=94) | 78,17% | 81,48% | 75,86% |
| ESTADIO II (N=8) | 92,22% | 35,29% | 98,67% |
| ESTADIO IIIA (N=9) | 94,48% | 50% | 97,39% |
| ESTADIO IIIB (N=1) | 100% | 100% | 100% |
| ESTADIO IIIC1 (N=6) | 92,77% | 28,57% | 98,69% |

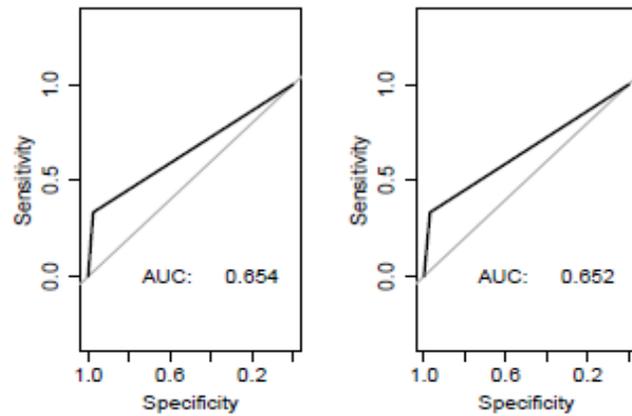
Tabla 38. Bondad predictiva para la estadificación final. Exact: Exactitud. S: Sensibilidad. E: Especificidad

5.3.3 CURVAS ROC

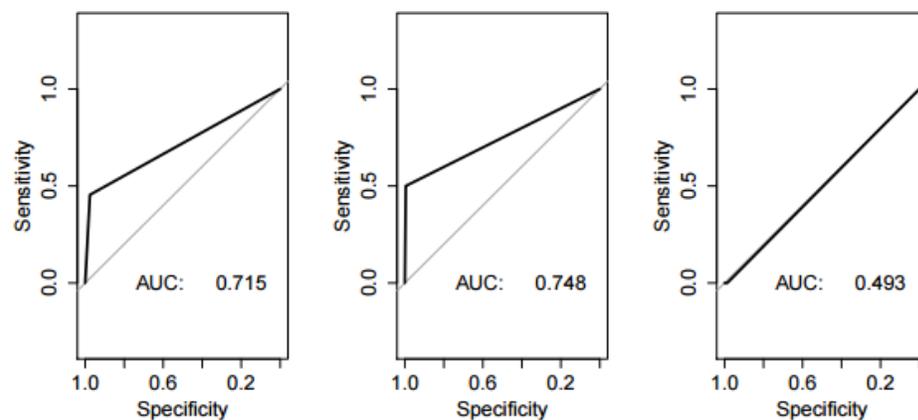
A continuación se representan las Curvas ROC y valor del AUC para las variables descritas a continuación en las Gráficas 4-6. En la Gráfica 4 están representadas las variables, invasión del miometrio e infiltración del estroma cervical con unos valores de AUC de 0,83 y 0,791 respectivamente. En la Gráfica 5 están representadas las adenopatías y muestran unos valores de 0.654 para las adenopatías pélvicas y de 0,652 para las adenopatías pélvicas y para-aórticas. En la Gráfica 6 están representadas las variables para la afectación extrauterina con un AUC de 0,715 para la infiltración de la serosa y/o anejos, AUC de 0,748 para la infiltración de parametrios y/o vagina y un AUC de 0,493 para la afectación de la vejiga y/o recto.



Gráfica 4. Curvas ROC para la invasión miometrial (AUC:0.83) e invasión del estroma cervical (AUC: 0.791).



Gráfica 5. Curvas ROC para las adenopatías pélvicas (AUC 0.654) y adenopatías pélvicas y para-aórticas (AUC:0.652).



Gráfica 6. Curvas ROC para la invasión de la serosa y anejos (AUC:0.715), invasión de la vagina y/o parametrios (AUC:0,748) y para la afectación de la vejiga y/o recto (AUC:0,493).

5.4 Identificación pre-quirúrgica de pacientes de bajo riesgo

Para identificar a las pacientes de *bajo riesgo prequirúrgico* seleccionamos a los CE tipo I diferenciados descritos en los informes de la biopsia y con el estadio IA en los informes de RM revisados. Identificamos a los pacientes de *bajo riesgo quirúrgico* mediante los informes de AP de la pieza quirúrgica y seleccionamos a los CE tipo I G1-G2. Entre ambos grupos realizamos un estudio de concordancia y consideramos a la AP de la pieza quirúrgica como *gold standard*.

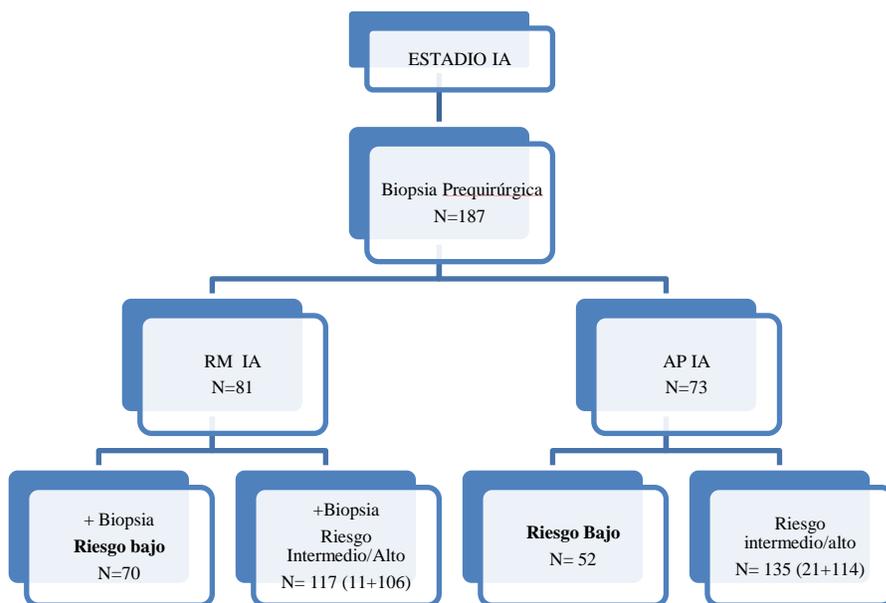
Respecto a los informes de las biopsia de las 217 pacientes de la muestra la mayoría de las pacientes, en el 73,27% (159/217) eran CE tipo I diferenciado. No hay datos de la biopsia en el 13, 82%, esto se debe bien a que se realizaron la RM en otros centros y acuden a nuestro hospital al tratamiento o bien por ser el diagnóstico de CE un hallazgo casual en otro tipo de cirugía (prolapso uterino, miomas o pólipos). El 4,61% eran CE tipo I indiferenciados y el 8,30% eran CE tipo II (Tabla 39).

| | N | % |
|--------------------------|-----|---------|
| SIN DATOS | 30 | 13, 82% |
| CE TIPO I DIFERENCIADO | 159 | 73,27% |
| CE TIPO I INDIFERENCIADO | 10 | 4, 61% |
| CE TIPO II | 18 | 8, 30% |

Tabla 39. Biopsia endometrial prequirúrgica

Para realizar este estudio la N=187, se excluyen 30 pacientes por no tener datos de la biopsia. En los informes de RM 81 casos eran estadio IA, si combinamos este dato con

los CE tipo I diferenciados de la biopsia endometrial. El grupo de *bajo riesgo pre-quirúrgico* estaría formado por 70 pacientes. El grupo de *bajo riesgo post-quirúrgico* estaría formado por 52 pacientes. Algoritmo 2



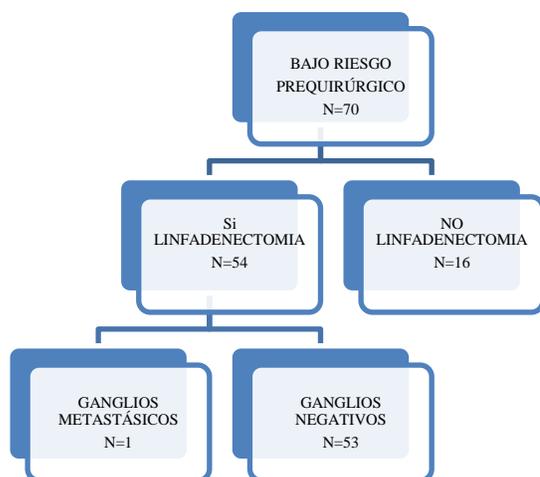
Algoritmo 2. Pacientes de bajo riesgo diagnosticadas con RM y AP.

En el estudio de concordancia para las pacientes de bajo riesgo pre-quirúrgico (RM + biopsia) hay concordancia con la AP de la pieza quirúrgica en el 62,85% de los casos (44/71). El índice *Kappa* de 0,59 (*kappa* máximo de 0,783). Los datos se reflejan en la Tabla 40.

| | BAJO RIESGO POST-QUIRÚRGICO | NO BAJO RIESGO POST-QUIRÚRGICO | TOTAL |
|----------------------------------|--------------------------------|-----------------------------------|-------|
| BAJO RIESGO PRE-QUIRÚRGICO | 44 | 26 | 70 |
| NO BAJO RIESGO PRE-QUIRÚRGICO | 8 | 109 | 117 |
| TOTAL | 52 | 135 | 187 |

Tabla 40. Tabla de concordancia de bajo riesgo para la RM y la AP.

Respecto a la realización de la linfadenectomía de las 70 pacientes de bajo riesgo prequirúrgico se les realizó linfadenectomía a 54 pacientes, sólo 1 caso de la serie mostró adenopatías metastásicas en la linfadenectomía y en 53 pacientes el resultado fue el resultado negativo. Algoritmo 3.



Algoritmo 3. Linfadenectomías y pacientes de bajo riesgo pre-quirúrgico

6 DISCUSIÓN

6 DISCUSIÓN

6.1 Análisis sobre la estadística descriptiva

6.1.1 ANÁLISIS SOBRE LA EDAD, FACTORES DE RIESGO Y CLÍNICA

La edad media de la muestra es de 67,06 años siendo los datos muy parecidos a los publicados en la literatura científica, con mayor frecuencia entre la sexta y séptima décadas de la vida y una edad media de 63 años (18).

El 96,8% de las pacientes estudiadas son postmenopáusicas, de entre 55 a 70 años, según la literatura más del 90% de los casos ocurren en mujeres mayores de 50 años (194). La incidencia en mujeres menores de 40 años es de 1,38%, en nuestra serie sólo se registraron 3 casos, con una incidencia muy parecida a las referencias bibliográficas, que describieron una incidencia entre el 2% y el 5% (19-23).

En este estudio no hemos encontrado relación entre el CE y factores de riesgo como la obesidad, DM o nuliparidad (el 20,7 %, 25,3 % y el 14,7 % eran obesas, diabéticas o nuligestas respectivamente). Según la literatura, la obesidad y la nuliparidad son condiciones que no se pueden considerar como patológicas en sentido estricto y que se asocian con RR de CE (> 1). La DM, es un factor riesgo relacionado con la obesidad, incrementando el RR de CE (2-5 veces) (42). La mayoría de las pacientes de la muestra eran multíparas, lo que no se correlaciona con la literatura, que dicen que el embarazo podría ser un factor protector de esta neoplasia, con reducción del riesgo (42).

Sin embargo, sí hemos encontrado mayor incidencia en la personas con CE y la HTA, el 62,7% de los casos eran hipertensas, los datos son muy parecidos a la literatura, donde la incidencia de HTA en el grupo mujeres con CE oscila entre 27-65% (RR 1,3-3) (22).

Respecto a la clínica, el 82% consultan por hemorragia uterina anormal y el 18% consulta por otros motivos o son hallazgos casuales en una revisión ginecológica. Según la literatura del 75-90% de las pacientes con CE consultan por hemorragia uterina anormal, lo que se correlaciona con nuestros datos (20, 42, 66, 96, 112, 208).

6.1.2 ANÁLISIS SOBRE LA HISTOLOGÍA DE LA AP

La variedad histológica más frecuente es el CE tipo I (endometroide) en el 85,25% de las mujeres, al igual que en la literatura con una incidencia del 80 a 91% de los casos, siendo menos frecuente que el CE tipo II (no endometroide) (42, 97, 209, 210). Dentro de los AE son más frecuentes los bien diferenciados (G1) o moderadamente diferenciados (G2), con el 61,08% y el 24,87% respectivamente.

De los CE tipo II el subtipo histológico más frecuente es el seroso-papilar con el 7,83%, con datos muy parecidos a la literatura, con una incidencia del 5-10%. Sin embargo, el subtipo histológico células claras es mucho menos frecuente en nuestro estudio con un 0,92%, frente a la literatura que describen una incidencia del 5 al 10% (53, 54, 211).

6.1.3 ANÁLISIS SOBRE EL TRATAMIENTO QUIRÚRGICO

En el 88,9% de las pacientes se les realizó histerectomía radical. En el 78,3% de la muestra se añadió linfadenectomía pélvica y sólo en el 5,1% paraaórtica. Estos datos aunque son los esperables no se tienen en cuenta en los artículos revisados, por lo que no podemos comparar nuestros resultados.

6.2 Análisis sobre la invasión miometrial

6.2.1 ANÁLISIS DEL ESTUDIO DE CONCORDANCIA

Para lo *no invasión miometrial* o *invasión menor del 50%* la RM se correlaciona con la AP en el 80,58% de los casos y en el 19,42% no se correlaciona. En 20 pacientes se

produce una subestimación del diagnóstico. Se revisan estas historias y en el 90 % de las pacientes se habían realizado la RM sin contraste intravenoso, lo que disminuye la capacidad de la RM para visualizar la profundidad del miometrio según la literatura y en el 10 % no está claro el motivo (171).

De los casos que la RM predice que la *invasión es igual o mayor al 50 %*, en el 85,08% se correlaciona con la AP y en el 14,92% no se correlaciona. En 17 pacientes se produce una sobrestimación del diagnóstico. Se revisan los informes de RM de estas pacientes y en el 80 % de los casos tenían patología sobreañadida (miomas o adenomiosis) y en el 20 % se trataba de tumores polipoideos.

Los errores en la interpretación de la RM en determinar la invasión miometrial fueron más subestimaciones que sobreestimaciones con un 19,4% y un 14,92% respectivamente. Esto no significa que se realizará un tratamiento inadecuado en estas pacientes, ya que estamos evaluando la invasión miometrial como variable independiente y a la hora de la planificación terapéutica se tiene en cuenta el estado estadio final. Para la invasión miometrial el índice de concordancia es bueno, con *índice Kappa es* de 0,658 sobre un *Kappa máximo* de 0,972. Los resultados son estadísticamente significativo con un P-Valor <0,001.

Estos datos se correlacionan con la literatura para la invasión miometrial (155, 209) *Zamani, et. al.*, obtiene un *índice Kappa* de 0,656 utilizando la FIGO antigua y un *índice Kappa* de 0,72 utilizando la nueva FIGO con un *P-valor* <0,001. Sus resultados son equiparables a los de nuestra serie, sólo para la *invasión igual o mayor del 50%*, con una correlación con la AP en el 87,5% según de los casos y en nuestro estudio de 85,08%. Sin embargo no son equiparables para la invasión superficial ya que *Zamani et al.* estudió por

separado la no invasión y la invasión menor 50%, según la antigua FIGO y nosotros las valoramos conjuntamente.

6.2.2 BONDAD PREDICTIVA

La RM, en nuestra serie, tiene una exactitud del 82,9 % para la *no invasión o invasión menor del 50 % del miometrio*, este resultado se aproxima a la literatura con una exactitud del 87,09% (152). Los valores de sensibilidad, especificidad, VPP y VPN fueron de 83%, 82,9%, 80,6%, 85,1% respectivamente. Estos datos se correlacionan con la literatura con una sensibilidad entorno al 74-90%, una especificidad entorno al 71-90%, un VPP del 93% y un VPN del 63% (136, 152, 193).

La RM, en nuestra serie, tiene una exactitud del 83 % para predecir la *invasión del miometrio igual o mayor del 50 %*. Este dato se equipara a otros estudios cuyos valores de exactitud están en torno al 71-97% (150, 151, 154-156, 158, 178, 212-215) e incluso nuestro datos es superior a otros estudios con una exactitud menor del 46,6-62,5% (136, 150, 158, 178, 213, 216, 217). Los estudios con peor precisión se realizaron con la RM sin contraste intravenoso y con una muestra de mujeres de mayor edad como en el estudio de *Ui Nam Ryo et al*, que obtuvo una exactitud peor y concluyó que en las pacientes de mayor edad hay que interpretar con cautela los hallazgos de la RM (217). *Lin et al.* demostró una precisión superior del 88%, pero utilizando una RM de 3 T y estudios funcionales con secuencias de DWI (187, 215). Las curvas ROC para la invasión del miometrio muestran un AUC de 0,83 lo que indica que puede ser una prueba exacta en la evaluación prequirúrgica del CE.

Para la *invasión miometrial igual o mayor al 50 %* los valores para sensibilidad, especificidad, VPP y VPN fueron en nuestra serie 82,9%, 83,2%, 85,1% y 80,6%

respectivamente. Estos datos son buenos comparados con algunos artículos que obtuvieron peores resultados. Los datos de la literatura muestran mucha variabilidad en los resultados para la invasión miometrial igual o mayor al 50 %, sobre todo en la sensibilidad. Los valores de sensibilidad y especificidad fueron de 50-97% y 80-100% respectivamente (19, 150, 151, 153-156, 164, 170, 197, 209, 213, 214, 218, 219) y un VPP y VPN del 53,33-87,5% y 49,2-92,68% respectivamente (19, 150, 154, 156, 164, 209, 214, 218).

Los altos valores de la sensibilidad, especificidad y precisión de nuestro estudio para la invasión miometrial igual o mayor al 50 %, hacen que la RM pueda utilizarse para determinar la profundidad del miometrio y discriminar entre invasión superficial y profunda. Según nuestro estudio la RM tiene un VPP y un VPN altos, por lo que la probabilidad de tener o descartar invasión miometrial igual o mayor al 50 %, en la AP es alta si se ha visualizado previamente en la RM, esto discrepa de otros estudios con bajos valores del VPN (178). Se ha demostrado en la literatura que la profundidad de la invasión miometrial tiene una relación directa con el compromiso de los ganglios linfáticos y el pronóstico, así el conocimiento de la invasión miometrial es un dato importante para establecer la estadificación y elegir el tipo de cirugía más adecuado (220, 221).

Se realiza una revisión bibliográfica sobre la RM y la invasión miometrial, en la Tabla 41 se reflejan los artículos desde el 2001 hasta el 2015. Nuestros resultados se correlaciona con los de otros estudios y salvo en el estudio de *Suh et. al*, donde el tamaño de nuestra muestra es mayor.

| | Año | N | S | E | VPP | VPN | Precisión |
|--------------------------|------|-----|--------|--------|---------|--------|-----------|
| Cunha, et.al (155) | 2001 | 40 | 91% | 80% | - | - | 93% |
| Higuera, et. al (19) | 2004 | 56 | 72.72% | 92.68% | 53.33%; | 92.68% | - |
| Manfredi, et. al (154) | 2004 | 37 | 87% | 91% | 87% | 91% | 89% |
| Sanjuan et. al (156) | 2006 | 180 | 79% | 82% | - | - | - |
| Chung et. al (213) | 2007 | 120 | 50.6% | 89.2% | - | - | 62.5% |
| Vancoscelos et. al (151) | 2007 | 101 | 89% | 100% | - | - | 95% |
| Cabrira, et. al (197) | 2008 | 162 | 83% | 72% | - | - | 77% |
| Sanjuan, et. al (150) | 2008 | 62 | 71% | 86% | 77% | 83% | 58% |
| Hori, et. al (170) | 2009 | 30 | 60% | 85% | - | - | 77% |
| Sala, et. al (153) | 2009 | 50 | 97% | 100% | - | - | 98% |
| Hwang et. al (164) | 2009 | 53 | 50.0% | 89.7% | 63.6% | 83.3% | 79.2% |
| Suh(218) | 2009 | 284 | 68.8% | 74.4% | 86.9% | 49.2% | 59.2% |
| Tong, et. al (214) | 2012 | 168 | 64.7% | 92.5% | 68.8% | 91.2% | 86.9% |
| Zamani, et. al (209) | 2012 | 54 | 82.35% | 94.59 | 87.5% | 92.1% | 90.74%, |
| Blanco | 2015 | 217 | 82.9% | 83,2% | 85,1% | 80,6% | 83% |

Tabla 41. Revisión bibliográfica sobre la RM y la invasión miometrial en el CE

6.3 Análisis sobre la infiltración del estroma cervical

6.3.1 ANÁLISIS SOBRE EL ESTUDIO DE CONCORDANCIA

En el estudio de correlación para la *infiltración del estroma cervical* los datos de la RM se correlacionan con la AP en el 88,88% de los casos y en el 11,1 %, se sobrestiman. En el estudio de correlación para la *ausencia de infiltración del estroma cervical* los datos de la RM se correlacionan con la AP en el 94,47% y en el 5,53% casos se subestiman. La concordancia es buena con un *índice Kappa* es de 0,679, sobre un *Kappa máximos* del 0,778. Los datos son estadísticamente significativa con *P valor* <0,001.

En nuestro estudio obtenemos una buena correlación entre la RM y la AP, en el 88,9% para la presencia de *infiltración del estroma cervical* y del 94,47% para la *ausencia de infiltración del estroma cervical*. Los datos del estudio de Zamani, et al., se basan en la FIGO antigua y dividen la afectación cervical en infiltración de la mucosa y del estroma cervical. Los datos con respecto a la *infiltración del estroma cervical* muestran una 100%

de correlación entre la RM y la AP, ligeramente superiores a los nuestros, aunque en este estudio la muestra es más pequeña. Sin embargo la correlación para la afectación de la mucosa, no se puede comparar con nuestra serie, y sus resultados fueron por con respecto al estroma, con una reducción significativa del *índice Kappa* de 0,347 (209). *Torralba et al*, que estudió la afectación cervical, independientemente al estadio final, encontró un valor superior a nuestra serie con una concordancia del 93% entre la RM y la AP en presencia o ausencia de afectación cervical.

6.3.2 BONDAD PREDICTIVA

La precisión en el diagnóstico de invasión cervical en el CE según la literatura tiene un rango de 78-92% (6, 158, 213, 222). En nuestro estudio obtenemos una precisión alta del 84%. En *Zamani, et. al.*, la precisión de la RM para el diagnóstico de la mucosa cervical fue muy inferior a la infiltración del estroma cervical, del 74,07% y del el 90,74 % respectivamente. Los estudios de *Fernández, De la Higuera, Petric, Vasconcelos y Undurraga et al.*, no son comparables al nuestro, debido a que no distinguen invasión del estroma cervical sólo invasión cervical (19, 138, 151, 198, 219). El valor de AUC es de 0,791 lo que indica que puede ser una técnica exacta la detección de la afectación cervical.

En nuestro estudio para la invasión del estroma cervical la sensibilidad, especificidad, VPP y VPN es de 59,3%, 98, 9%, 88,9 y 94,5% respectivamente. Según la literatura la sensibilidad, especificidad, VPP y VPN oscilan en unos rangos muy variables, con unos valores 19-88%, 33-100%, 67,5-90,7% y 89-100% respectivamente (150, 152, 154, 155, 170, 197, 209, 214, 223).

La RM ofrece un papel clínico importante para identificar o excluir la infiltración del estroma cervical, lo que ayuda a decidir sobre el tipo de intervención quirúrgica.

Aunque en la RM como en el examen histológico suele ser difícil identificar con precisión la afectación cervical, la RM es una prueba de imagen útil para detectar y descartar afectación cervical, aproximándose su exactitud a técnicas como el curetaje según la literatura (224). Con la nueva FIGO, que no se valora por separado la afectación glandular y del estroma, aumenta la precisión de la RM y permite planificar el tratamiento quirúrgico más adecuado y así como el tratamiento adyuvante.

Se realiza una revisión de los últimos artículos sobre la RM y la invasión del estroma, en la Tabla 42 se reflejan los artículos desde el 2001 hasta el 2015.

| | Año | N | S | E | VPP | VPN | Exactitud |
|--------------------------|------|-----|---------|--------|---------|--------|-----------|
| Cunha, et. al (155) | 2001 | 40 | 80% | 33% | - | - | 80% |
| Manfredi, et. al (154) | 2004 | 37 | 80% | 96% | 89% | 93% | 92% |
| Hans Nagar, et. al (223) | 2006 | 134 | 84,4% | 87,4% | 67,5% | 94,7% | - |
| Cabrita, et. al (197) | 2008 | 162 | 42% | 92% | - | - | 81% |
| Ortashi, et. al (152) | 2008 | 100 | 19% | - | - | - | - |
| Sanjuan, et. al (150) | 2008 | 62 | 41% | 97% | 71% | 89% | 46% |
| Hori, et. al (170) | 2009 | 30 | 43% | 91% | - | - | 81% |
| Sala, et. al (153) | 2009 | 50 | 88% | 100% | - | - | 98% |
| Tong, et. al (214) | 2012 | 168 | 52,63% | 93,08% | 68,97% | 87,05% | 83,93% |
| Zaman, et. al i(209) | 2012 | 54 | 54,54%, | 100% | 90,7% | 100% | 89,5% |
| Blanco | 2015 | 217 | 59,3%, | 98,9%, | 88,9 5% | 94,5%. | 84% |

Tabla 42 Revisión bibliográfica sobre la RM y la invasión cervical en el CE

6.4 Análisis sobre la afectación extrauterina

6.4.1 INVASIÓN DE LA SEROSA Y/O ANEJOS

En el análisis de concordancia para la *invasión de la serosa y/o anejos*, la RM correlaciona con la AP sólo en el 50% de los casos y se sobreestima en el otro 50% de los casos. Para la *no invasión de la serosa y/o anejos*, hay una concordancia entre la RM y la AP del 95,4% y se subestima el diagnóstico en el 2,89% de los casos. No hay concordancia,

el *índice de Kappa* es bajo 0,4496 bajo, en relación al *kappa máximo* de 0,95. Los datos son estadísticamente significativo *P-valor* < 0,001.

La RM no tiene capacidad para detectar la *invasión de la serosa y/o anejos*, los valores de sensibilidad y de VPP son de 45,5% y 50% respectivamente. Sin embargo, es una prueba exacta para descartar invasión de la serosa y/o anejos con alta especificidad y VPN, de 97,5% y 97,1 %, respectivamente. No hay estudios en la literatura que evalúen la invasión de la serosa y/o anejos de forma independiente, se estudia como estadio IIIA, como veremos a continuación en la sección 6.5.3.

6.4.2 ANÁLISIS SOBRE LA AFECTACIÓN DE LA VAGINA Y/O PARAMETRIOS

En el estudio de concordancia para la *invasión del vagina y/o parametrios* independiente del estadio final, los datos de la RM se correlacionan con los datos de la AP en el 50% casos y en el 50% se sobrestiman. En los 2 casos de nuestra serie que se detecta invasión de parametrios mediante RM, uno se confirma mediante AP y el otro no. En los dos casos que se confirman con AP invasión de parametrios, en 1 paciente pasa desapercibida en la RM. En el estudio de concordancia con la *no afectación de la vagina y/o parametrios*, los datos de la RM se correlacionan con los datos de la AP en el 99, 54% de los casos en el 0,46% de los casos se subestiman. Los datos de sensibilidad, especificidad, exactitud, VPP y VPN, son muy parecidos a los de infiltración de la serosa y/o anejos. La sensibilidad y el VPP son bajos, del 50% para ambos. Sin embargo, la especificidad, exactitud y VPN son del 99,5% para ambos. La RM es una buena técnica para descartar infiltración del parametrios pero no para detectar su infiltración.

Según la literatura, en cuanto al estudio independiente del estadio final de la vagina y/o parametrios, *Torralba et al*, concluyó con que el 95,8% ambas pruebas coinciden en

ausencia de infiltración del parametrios, sin embargo para la infiltración del parametrios no hay buena correlación, sólo del 50 %. La sensibilidad y el VPP fue baja del 50%, sin embargo, al igual que en nuestra serie, la especificidad y VPN fueron altas del 98,55% (225).

6.4.3 ANÁLISIS SOBRE LA INVASIÓN DE LA VEJIGA Y/O RECTO

No hay concordancia para la *invasión de vejiga y/o recto*, entre la RM y la AP, de los tres casos que se sospechan con RM se descarta su afectación en la AP. Debido a los pocos casos y hay que los tres se subestima, no se puede calcular la sensibilidad ni el VPP. Sin embargo sí hay concordancia para la *no invasión de vejiga y/o recto*, en el 97,67% hay concordancia y sólo en 4 casos que la RM no sospecha invasión en la AP sí hay invasión. Los valores para especificidad, exactitud y VPN son de 98,6%, 96,7% y 98,1% respectivamente, por lo que al igual que con las otras variables de afectación extrauterina, la RM es una prueba de imagen que permite descartar *no invasión de vejiga y/o recto* pero no sirve para la detección de la invasión. *Bipat et al*, obtuvo una la sensibilidad y especificidad de la RM en la evaluación de la vejiga y/o el recto del 71-100% y del 88-91% respectivamente (226). Según la literatura, al evaluar, de forma independiente al estadio final, la ausencia de invasión de la vejiga y recto, en el 94,4% la RM y la AP coinciden, con resultados muy parecidos a nuestra serie. No hay datos sobre la bondad predictiva para el cálculo de esta variable (225).

6.4.4 ANÁLISIS SOBRE INVASIÓN DE ADENOPATÍAS

Para las adenopatías pélvicas en nuestra serie, la RM predice que en 10 casos hay *adenopatías pélvicas sospechosas*, de las cuales hay concordancia con la AP en el 50 % de los casos.

La RM y la AP coinciden en la *no hay adenopatías pélvicas sospechosas* en el 95,16% de los casos. El *índice Kappa* es muy bajo, de 0,365 sobre un *Kappa máximo* de 0,778. Estos resultados son estadísticamente significativos con un *P-Valor* $< 0,0001$. Para las *adenopatías paraaórticas sospechosas*, la RM predice que en 3 casos que hay adenopatías sospechosas y en los 3 casos no se confirman en la AP. La RM predice que *no hay adenopatías paraaórticas* sospechosas en 214 casos, en 213 casos se confirman en la linfadenectomía que no están afectadas, sólo en 1 caso se subestiman. No hay concordancia, el *índice kappa* es muy bajo, de 0,0069 sobre el *Kappa máximo* de 0,487. Estos datos no son estadísticamente significativos con un *P-Valor* $> 0,05$.

Para la sospecha de *adenopatías pélvicas y paraaórticas*, la RM predice en 11 casos adenopatías sospechosas, en el 45% de las pacientes se correlacionan con los hallazgos de linfadenectomía. La RM y la AP coinciden que en el 95,14%, no hay adenopatías sospechosas *pélvicas niparaaórticas*. No hay concordancia, el *índice kappa* es bajo de 0,3464 sobre el *Kappa máximo* de 0,8366. Los resultados son estadísticamente significativos con un *P-Valor* $< 0,001$.

Nuestros resultados son equiparables al estudio de *Torralba et. al.* evaluó también de forma independiente de la estadificación la sospecha de adenopatías por RM. Para la sospecha de adenopatías sospechosas la RM y la linfadenectomía coinciden en el 55,5% y para la no sospecha de adenopatías sospechosas coinciden en el 96,77% de los casos (225)

Para la presencia de adenopatías pélvicas y paraaórticas los valores para sensibilidad, especificidad, exactitud, VPP y VPN 33,3%, 97,5 %, 92,6%, 45,5% y del 95,1% respectivamente. Comparando con la literatura, en el estudio de *Ui Nam Ryoo CHC, et al.*, obtuvo unos resultados muy parecidos a nuestra serie para la especificidad y

exactitud para detectar adenopatías metastásicas, con unos valores del 96,6% y 93,0%, respectivamente. La sensibilidad que obtuvo fue del 50%, algo más elevada que en nuestra serie (217). Comparando con otros estudios publicados en la literatura, la sensibilidad y el VPP también son superiores a nuestra serie, con unos valores del 50-80% y del 50% respectivamente. La sensibilidad de la RM para la detección de adenopatías metastásicas varía del 17%-80% al considerar como criterio de sospecha, un tamaño superior a 10 mm (170, 190, 197, 213, 227). *Rockalet al.* en su estudio concluyó, que cuando se consideraba como punto de corte 8 mm en vez de 10 mm, la sensibilidad aumentó del 44% al 66%, mientras que la especificidad disminuyó (190). Según otros artículos revisados los valores de especificidad y VPN son muy parecidos a nuestra serie con valores de 73-100% y del 95% respectivamente (153, 154, 168, 170, 197).

Según la literatura y nuestro estudio la RM tiene un valor limitado en la evaluación de las adenopatías sospechosas. El criterio utilizado sobre todo del tamaño (10 mm) a menudo no se correlaciona con los hallazgos histológicos debido a la alta frecuencia de micrometástasis (197, 219).

En la Tabla 43 se reflejan los datos de una revisión bibliográfica, se incluyen los artículos desde el 2004 hasta 2015.

| | Año | N | S | E | VPP | VPN | Exactitud |
|------------------------|------|-----|-------|-------|-----|-----|-----------|
| Manfredi, et. al (154) | 2004 | 37 | 50% | 95% | 50% | 95% | 90% |
| Rockall, et. al (190) | 2007 | 96 | 66% | 73% | - | - | - |
| Cabrita, et. al (197) | 2008 | 162 | 17% | 99% | - | - | 89% |
| Hori, et. al (170) | 2008 | 30 | 50% | 88% | - | - | 83% |
| Sala, et. al (153) | 2009 | 50 | 80% | 100% | - | - | - |
| Blanco | 2015 | 217 | 33,3% | 97,5% | - | - | 92,6% |

Tabla 43. Revisión bibliográfica sobre la RM y las adenopatías metastásicas en el CE

6.5 Análisis sobre la estadificación FIGO

Para el análisis de concordancia para la estadificación final, el *índice Kappa* es de 0,571 bueno comparado con el *Kappa máximo* de 0,86, aunque inferior a *Zamani et al.* que obtuvo un valor de 0,72 (209). Los resultados de nuestra serie son estadísticamente significativa con un *P-Valor* < 0, 001. Se obtiene una buena concordancia para el estadio I y peor para los estadios II y III, que se ve afectada por el tamaño de la muestra y los pocos casos que hay de estadios II y III. La precisión global de la RM en la estadificación del CE fue del 85% y 84,85% (172, 228). En el análisis por estadios obtenemos los siguientes resultados en cada etapa.

6.5.1 ESTADIO I

En el estadio IA, la RM y la AP se correlacionaron en el 76,6 % de los casos y se subestiman en 22 pacientes. De estos 22 pacientes: 12 fueron un estadio IB, 7 un estadio II, uno 1 estadio IIIA y 2 pacientes un estadio IIIC. En el estadio IB, la RM se correlacionan con los hallazgos de la AP el 70,21% de los casos, en 16 pacientes se sobrestimó siendo un estadio IA y en 12 casos se subestimo, 3 pacientes eran estadio II, 2 pacientes eran estadio IIIA y 7 pacientes eran estadio III C1.

Torralba et al. demostró una correlación para el estadio I del 70 % ligeramente inferior a la nuestra, sin embargo esta cifra aumentó al 86% al referirnos únicamente al diagnóstico de la invasión miometrial como factor independiente de la estadificación final (225) y sobre todo con la utilización de RM dinámica con una mejora de la exactitud del 83% al 91% (29, 171, 229). Los datos que obtuvimos para el estadio IA y IB son muy parecidos, para el estadio IA la exactitud, sensibilidad y especificidad fue del 79,9%, 80,90% y 78,85 % respectivamente y para el estadio IB del 78,1%, 81,48% y del 75,86% respectivamente. Según la literatura la sensibilidad de la RM para la estadificación del

estadio I es muy parecida a nuestro resultado con un rango en la literatura publicada del 75-87% (136, 214, 230, 231). Sin embargo comparado con *Tong et al*, la exactitud es ligeramente superior a nuestro estudio, con un valor del 86,3 %. Respecto a la especificidad, nuestro resultado es significativamente superior, ya que obtuvieron un valor de especificidad bajo del 59,1 % (214). La RM es una prueba de imagen muy precisa, con alta sensibilidad y especificidad para el estadio I.

6.5.2 ESTADIO II

En el estadio II, la RM y la AP se correlacionan en el 75% de los casos. En 2 pacientes de los 8 que se predijo estadio II se subestimó el diagnóstico, fueron estadio IIIA en la AP. Para el estadio II la exactitud, sensibilidad y especificidad fue del 92,22 %, 35,29% y del 98,67 % respectivamente. Comparando estos resultados con la literatura, la exactitud, sensibilidad y especificidad fue del 80-92%, 67-100% y del 92-100% (29, 171, 214, 225, 229, 230). Nosotros obtuvimos una sensibilidad más baja comparada con estos artículos, sin embargo obtuvimos mejor valor comparada con otros estudios como *Ortashi* y *Tong et al*. donde obtuvieron una sensibilidad del 19% y del 33,3 % (152). La RM es una prueba de imagen que permite estadificar con exactitud el estadio II, con mejor especificidad que sensibilidad, con pocos casos de subestimaciones.

6.5.3 ESTADIO III

En el estadio IIIA, RM se correlaciona con la AP en el 55,55% de los casos. En 3 casos se sobrestima el diagnóstico (2 casos estadios IB y el otro estadio II) y en 1 caso se subestima (estadio III C1) .En el estadio IIIB la RM se correlaciona con la AP en el 100% de los casos. En el estadio III C1, los hallazgos de la RM se correlacionan con la pieza en el 50% de los casos, en 4 casos la RM y la AP informan un estadio III C1 y en dos casos

subestiman (1 caso estadio IA y el otro caso IB). La exactitud, sensibilidad y especificidad para el estadio IIIA fue del 94,48 %, 50 % y 97,39 % respectivamente, para el estadio III B fue del 100 % y para el estadio IIIC1 fue del 92,77 %, 28,57% y del 98,69% respectivamente.

Para el estadio IIII la sensibilidad es muy baja con mejores resultados para la exactitud y especificidad. *Tong et al.* obtuvo una sensibilidad también baja del 30,3% y la exactitud y especificidad fueron del 83,9% y del 85,1% respectivamente, al igual que en nuestra muestra (214). Sin embargo, *Orhtashi et al.* encontró que la RM era igual de sensible que de específica para predecir el CE avanzado, del 100 y 99%, respectivamente. Estas diferencias se pueden deber al tamaño de la muestra y al poco número caso con estadio III (152).

6.6 Análisis sobre las pacientes de bajo riesgo pre-quirúrgico

El tratamiento de las pacientes con CE es quirúrgico, sin embargo, una proporción de mujeres, ya tienen metástasis al diagnóstico por lo que hay que considerar tratamientos adyuvantes (131, 232). La estadificación quirúrgica con linfadenectomía sistemática, permite una mejor selección de las pacientes candidatas a terapia adyuvante, pero se asocia a un aumento moderado de la morbilidad (109, 233). Las pacientes con CE de alto riesgo, (invasión profunda del miometrio y CE tipo II), tienen un alto riesgo de recidivas y deben someterse a una linfadenectomía (234, 235). Sin embargo, *Creasman et al.*, encontró que el riesgo de metástasis ganglionares era muy bajo en mujeres de bajo riesgo, definido este grupo como mujeres con AE grado 1-2 con invasión menor del 50%. El pronóstico en estas pacientes fue excelente y no necesaria la realización de linfadenectomía de forma sistemática no aumentado la supervivencia (95, 220, 221).

La selección de las pacientes de bajo riesgo de forma pre-quirúrgica es complicada, según la literatura hay diversos métodos, pero no está descrito que aporten buenos resultados en la predicción de bajo riesgo. Estos métodos incluyen los hallazgos de la ETV, grado y tipo histológico definido en la biopsia, inspección macroscópica intraoperatoria y por último los hallazgos de la RM (5, 93, 236, 237).

En nuestro estudio seleccionamos a las pacientes que en los informes de RM informase estadio IA y CE tipo 1 diferenciado en los informes de la biopsia diagnóstica. El total de mujeres que se identificaron como bajo riesgo fue de 70, con una correlación con las pacientes de bajo riesgo de la AP del 62,85%, se produjo una subestimación sólo en el 37,5% de los casos. El problema de la RM en identificar mujeres de bajo riesgo se basa sobre todo en las subestimaciones, ya que basándonos en estos métodos, el 37,5% hubieran recibiendo un tratamiento subóptimo. No obstante, de las 70 pacientes de bajo riesgo prequirúrgico no se le realizó linfadenectomía 16 y a 54 pacientes sí se realizó, de este último grupo sólo 1 mujer mostró metástasis ganglionares en la linfadenectomía.

Para encontrar un buen método para diagnosticar a las pacientes de bajo riesgo hay que tener en cuenta los recursos de cada hospital. En nuestro hospital en ausencia de realización de biopsia intraoperatoria, la combinación de datos de la biopsia diagnóstica y de la invasión miometrial visualizada con RM puede permitir identificar a las pacientes de bajo riesgo pre-quirúrgicamente, evitándose una linfadenectomía innecesaria beneficiándose de una cirugía conservadora con menos tiempo quirúrgico, pérdida de sangre y tiempo de hospitalización (92, 196). Existen pocos estudios en la literatura sobre la selección de pacientes de bajo riesgo. Según *San Juan et al.*, la biopsia diagnóstica pre-quirúrgica mostró una sensibilidad y una especificidad del 75% y 95%, respectivamente y

la biopsia intraoperatoria una sensibilidad y una especificidad del 40% y 98%, respectivamente. Para la evaluación de la profundidad de la invasión miometrial por biopsia intraoperatoria obtuvo una sensibilidad y una especificidad del 74% y 95%, respectivamente y para la evaluación de la profundidad de la invasión miometrial con la RM tiene una sensibilidad y una especificidad del 79% y 82%, respectivamente. La evaluación de los cuatro parámetros en conjunto tiene una sensibilidad y una especificidad del 80% y 82%, respectivamente, con un *kappa* de 0,621. Este estudio concluyó diciendo que la combinación de la biopsia preoperatoria, la biopsia intraoperatoria y los hallazgos de la RM, es la mejor manera de decidir si una linfadenectomía es necesaria. La biopsia intraoperatoria, según la literatura, tiene mejor precisión que la RM, sin embargo, tiene los inconvenientes de tiempos de operación prolongados de quirófano con más costes (156, 238).

En nuestro estudio, utilizando como método la biopsia preoperatoria y la RM, obtuvimos un *índice Kappa* es muy parecido al método estudiado por *San Juan et al.*, con un índice de 0,59 sobre un *kappa máximo* de 0,783.

Los hallazgos de la biopsia pre-quirúrgica y los hallazgos de la RM, se podrían valorar en un comité de tumores multidisciplinario y decidir la realización de linfadenectomía según el riesgo de la paciente así como el tratamiento adyuvante. La importancia de este método dependerá de si los ginecólogos están dispuestos a tratar a las pacientes con CE tipo I estadio IA con un tratamiento más conservador, asumiendo un riesgo de subestimaciones. En los últimos años se han mejorado los protocolos de RM, con líneas de investigación futuras y elaboración de informes más exhaustivos, todo en un

intento de mejorar la precisión diagnóstica de RM para detectar a las mujeres de bajo riesgo.

6.7 Limitaciones del estudio

1. Se trata de un estudio retrospectivo, siendo este aspecto lo que contribuye al mayor número sesgos. Estas limitaciones de deben:
 - ❖ Dependen de los datos registrados en las historias clínicas, en los informes radiológicos y de anatomía patológica. En algunas historias la información no estaba disponible o había algún error.
 - ❖ En nuestro hospital se produce en el año 2007, un cambio de la historia en papel a la digitalizada, con pérdida de datos.
2. Problemas debidos a los protocolos y técnica de la RM, debidos:
 - ❖ Programación del estudio inadecuada, con planos no ortogonales al cuerpo del útero la exclusión del campo de visión de las cadenas de ganglios linfáticos retroperitoneales.
 - ❖ Estudio de mala calidad debidos a artefactos por movimiento, mujeres de edad avanzada, demencia, etc.
 - ❖ En ciertas condiciones, es difícil evaluar la profundidad de la invasión miometrial por RM correctamente, por ejemplo, en caso de existencia de un tumor polipoide, leiomiomas o adenomiosis.
 - ❖ Falta de correcta visualización de la zona unión en mujeres postmenopáusicas.

- ❖ Protocolos de RM en desarrollo, con mejora en las secuencias e implantación de nuevas secuencias como la difusión, con variaciones en el tiempo de administración de contraste a todas las pacientes, salvo alergia o contraindicación y la utilización de secuencias dinámicas.
 - ❖ Falta de visualización con RM, de la microinfiltración tanto en la invasión miometrial como cervical y la presencia de pequeños focos tumorales aisladas.
 - ❖ La resolución de la RM de 1,5 T es de aproximadamente 3 mm lo que limita su capacidad para detectar tumores de 1 a 2 mm,
 - ❖ Las RM, no están informadas por el mismo radiólogo e informes incompletos
3. Cambios en la estadificación según la FIGO en el año 2010, para unificar todos los registros, los informes previos tanto de RM como de AP con estadificación basada en la FIGO 1998, se tienen que volver a estadiar para poder comparar los resultados.

6.8 Líneas de investigación futuras

La RM es una técnica de imagen que permite planificar de la cirugía con una buena especificidad y una sensibilidad aceptable para la invasión miometrial e infiltración del estroma cervical. El principal problema de la RM en la estadificación del CE es que no es una técnica precisa para la identificación de adenopatías sospechosas. En el futuro con las secuencias en DWI y utilización de los valores de ADC se podrá discriminar entre ganglios normales y metastásicos con mayor precisión. Comparando la RM convencional con la RM funcional (valores de ADC relativos al tamaño del ganglios) se aumentó la sensibilidad del 25% al 83%, aunque la especificidad no se modificó (98% vs. 99%) (215). El uso de la medición cuantitativa del ADC proporciona una nueva herramienta para la mejor distinción de adenopatías metastásicas. Según recientes estudios se obtuvieron muy buenos resultados, con secuencias DWI midiendo los valores de ADC, comparando los resultados con la linfadenectomía quirúrgica. La incorporación de equipos de RM de 3 T también contribuirá a un aumento de la precisión con respecto a los equipos de RM de 1,5 T, permitiendo la detección de tumores milimétricos (195, 239).

Las líneas de investigación van encaminadas a incluir en los protocolos de RM la imagen funcional, con secuencias DWI con altos valores de *factor b*, lo que permitirá con mayor precisión diferenciar entre adenopatías normales y metastásicas y visualizar mejor tumores milimétricos así como la invasión miometrial, cervical y extrauterina (195).

La RM funcional no sólo mejorará la estadificación del CE sino que además, los valores de ADC podrían mejorar el seguimiento de las pacientes con tratamientos neoadyuvantes (215).

7CONCLUSIONES

7 CONCLUSIONES

1. La RM es una técnica de imagen precisa para determinar la profundidad de la invasión miometrial, factor pronóstico muy importante en el CE relacionado con el riesgo de tener adenopatías metastásicas.
2. La RM ofrece un papel importante para identificar o excluir la invasión del estroma cervical. Los datos de exactitud sensibilidad, especificidad, VPP y VPN son muy parecidos a la literatura, con mejores resultados para descartar infiltración.
3. La RM es una buena técnica para descartar infiltración extrauterina (infiltración de la serosa y anejos, vagina y parametrios y vejiga y/o recto) con buenos resultados de exactitud, especificidad, y VPN. Sin embargo no es una buena técnica para predecir su infiltración, con valores de sensibilidad bajos.
4. La RM no es útil para identificar adenopatías metástasis basándonos en los criterios en la imagen evaluados, que se basan sobre todo en el tamaño tumoral.
5. Los valores obtenidos con relación a la sensibilidad, especificidad, VPP y VPN en la estadificación local por RMN, indican que ésta puede constituir un método adecuado para el estadio I del CE, lo que ayuda a planificar el tratamiento más adecuado con una planificación del acto quirúrgico.
6. La RM ofrece una utilidad clínica significativa en la identificación de pacientes de bajo riesgo de forma prequirúrgica evitando linfadenectomías inadecuadas. El problema es que se puede producir en algunos casos de subestimaciones. Si nuestros resultados se pueden confirmar mediante estudios prospectivos, la RM ofrece

significativa utilidad clínica en la planificación del tratamiento quirúrgico de estos pacientes.

CONCLUSIONS

1. The MRI is a process of precise images to determine the acuteness of the myometrial intrusion. It is a very important factor in diagnosing the EC in relation with the risk of having metastatic adenopathies.
2. The MRI offers an important function for identifying or excluding the permeation of the cervical stroma. The data of precision, sensitivity, specificity, PPV and NPV are very similar to the literature, with better results for discarding infiltration.
3. The MRI is a useful technique for discarding extrauterine infiltration (infiltration of the serosa and/or annexes, vagina and/or parameters, and bladder and/or rectum) with good results of precision, specificity and NPV. However, it is not a good technique for predicting the infiltration with sensitivity values a low.
4. The MRI is not useful in identifying metastatic adenopathies based in the criteria of image evaluation, in which you base, most of all, the tumor size.
5. The values obtained in relation to sensibility, specificity, PPV and NPV in the local Cancer Staging by MRI indicates that it is possible to form an adequate method for preoperative cancer staging I of EC, in which to better plan the treatment with a surgical scheduling.

6. The MRI offers a significant clinical tool for preoperative identification of low risk patients, avoiding lymphadenectomy. The problem is that in some cases it could produce FN. If our results could be confirmed by prospective studies, the MRI offers a significant clinical tool in scheduling the surgical treatment of these patients.

8 ANEXOS

8. ANEXOS

8.1 Recogida de datos

FORMULARIO DEFINITIVO

TITULO

HISTORIA: EDAD:

| | |
|------------|---|
| MENOPAUSIA | 2 |
| OBESIDAD | 2 |
| THS | 2 |
| TMX | 2 |
| DMT | 2 |
| HTA | 2 |
| PARIDAD | 2 |
| METRORAGIA | 2 |

| | |
|----------------------------------|---|
| RM_REALIZADA | 1 |
| RM_CIV | 1 |
| RM_INVASION_MIOMETRIO | 2 |
| RM_INVASION_ESTROMA_CERVICAL | 2 |
| RM_INVASION_SEROSA_Y_ANEJOS | 2 |
| RM_INVASION_VAGINA_Y_PARAMETRIOS | 2 |
| RM_ADENOPATIAS_PELVICAS | 2 |
| RM_ADENOPATIAS_PARAORTICAS | 2 |
| RM_INVASION_VEJIGA_O_INTESTINO | 2 |
| RM_METASTASIS_A_DISTANCIA | 2 |

| | |
|---------------------------------------|---|
| PQ_PIEZA QUIRURGICA | 1 |
| PQ_TIPO_HISTOLOGICO | 1 |
| PQ_GRADO_DIFERENCIACION | 1 |
| PQ_INVASION_MIOMETRIO | 2 |
| PQ_INVASION_ESTROMA_CERVICAL | 2 |
| PQ_INVASION_SEROSA_Y_ANEJOS | 2 |
| PQ_INVASION_VAGINA_Y_PARAMETRIOS | 2 |
| PQ_ADENOPATIAS_PELVICAS | 2 |
| PQ_ADENOPATIAS_PARAORTICAS | 2 |
| PQ_INVASION_VEJIGA_O_INTESTINO | 2 |
| PQ_METASTASIS_A_DISTANCIA | 2 |
| PQ_ADENOPATIAS_INGINALES | 2 |
| PQ_ESTADIFICACION_FIGO_POSTQUIRURGICA | 2 |

| | |
|---------------------------------|---|
| TRAT_TIPO_CIRUGIA | 2 |
| TRAT_LINFADENECTOMIA_PELVICA | 2 |
| TRAT_LINFADENECTOMIA_PARAORTICA | 2 |

Registro: 1 de 218 Sin filtro Buscar

Anexo 1. Formulario del *Microsoft Office Acces 2007*

8.2 Lista de tablas

| | |
|--|----|
| Tabla 1. Tasas de incidencia de cáncer ajustadas con la población europea en los diferentes registros poblacionales españoles, mujeres (casos/100.000 mujeres). <i>Tomada (15)</i> | 5 |
| Tabla 2. Supervivencia relativa a los 5 años por tipo de cáncer en adultos españoles diagnosticados entre 1995-1999 (hombres y mujeres). Resultados del proyecto <i>EUROCORE-4. Tomada (16)</i> | 7 |
| Tabla 3. Comparación de datos de mayor relevancia epidemiológica en el cáncer de útero, comparando Castilla-La Mancha con España, en el periodo del 2000–2004. <i>Tomada de (27)</i> | 9 |
| Tabla 4. Resumen de indicadores epidemiológicos en Albacete durante periodo de tiempo de 1991-1997. <i>Tomada (31)</i> | 9 |
| Tabla 5. Bokhman. Tipos etiopatogénicos del carcinoma de endometrio. <i>Tomada(38)</i> | 14 |
| Tabla 6. Factores de riesgo asociados al CE. Evidencia 2C. Consenso E. <i>Tomada (2)</i> | 19 |
| Tabla 7. Contraindicaciones absolutas para realización de RM. | 40 |
| Tabla 8. Estadios clínicos del CE según FIGO 1971 | 45 |
| Tabla 9. Estadios clínicos del CE según FIGO 1988 | 46 |
| Tabla 10. Estadificación del CE según la FIGO 2010. Puede ser G1, G2 o G3. Citología positiva no modifica el estadio(105). | 49 |
| Tabla 11. Cambios respecto a la clasificación FIGO 1988 y la del 2010..... | 49 |
| Tabla 12. Tumor limitado al endometrio o invasión menor del 50% | 88 |
| Tabla 13. Tumor con invasión igual o mayor del 50% | 89 |
| Tabla 14. Infiltración del estroma cervical..... | 89 |
| Tabla 15. Adenopatias sospechosas..... | 89 |

| | |
|--|-----|
| Tabla 16. Variables relacionadas con la edad, factores de riesgo y clínica..... | 95 |
| Tabla 17. Variables sobre factores pronósticos valorados en la RM prequirúrgica. | 95 |
| Tabla 18. Variables sobre la estadificación por RM basada en la FIGO actualizada..... | 96 |
| Tabla 19. Variables sobre el tipo de cirugía realizada..... | 96 |
| Tabla 20. Variables sobre la variedad histológica del tumor. | 96 |
| Tabla 21. Variables en el grado del tumor en los AE..... | 97 |
| Tabla 22. Variables sobre factores pronósticos en la AP valorados en la pieza quirúrgica. | 97 |
| Tabla 23. Variables sobre la estadificación FIGO según la AP. | 97 |
| Tabla 24. Variables sobre los datos de la biopsia diagnóstica de CE..... | 98 |
| Tabla 25. Edad..... | 105 |
| Tabla 26. Variables relacionadas con la edad, factores de riesgo y clínica..... | 106 |
| Tabla 27. Tratamiento quirúrgico practicado a las mujeres. | 108 |
| Tabla 28. Tabla de concordancia para la invasión del miometrio. | 109 |
| Tabla 29. Tabla de concordancia para la infiltración del estroma cervical | 110 |
| Tabla 30. Tabla de concordancia para la invasión de la serosa y anejos..... | 111 |
| Tabla 31. Tabla de concordancia para la invasión de la vagina y parametrios | 111 |
| Tabla 32. Tabla de concordancia para la invasión de la de la vejiga y/o recto | 112 |
| Tabla 33. Tabla de concordancia para las adenopatías pélvicas..... | 113 |
| Tabla 34. Tabla de concordancia para las adenopatías paraórticas | 114 |
| Tabla 35. Tabla de concordancia para la evaluación en conjunto de las adenopatías..... | 114 |
| Tabla 36. Tabla de concordancia para la estadificación según la FIGO | 116 |

| | |
|--|-----|
| Tabla 37. Tabla de bondad predictiva de la RM. N: tamaño de la muestra. VP: Verdaderos positivos. FP: Falsos Positivos. FN: Falsos Negativos. VN: Verdaderos Negativos. S: Sensibilidad. E: Especificidad. Exact: Exactitud. VPP: Valor Predictivo Positivo. VPN: Valor Predictivo Negativo. AUC. Área bajo la curva. | 118 |
| Tabla 38. Bondad predictiva para la estadificación final. Exact: Exactitud. S: Sensibilidad. E: Especificidad | 119 |
| Tabla 39. Biopsia endometrial prequirúrgica | 121 |
| Tabla 40. Tabla de concordancia de bajo riesgo para la RM y la AP. | 123 |
| Tabla 41. Revisión bibliográfica sobre la RM y la invasión miometrial en el CE..... | 130 |
| Tabla 42. Revisión bibliográfica sobre la RM y la invasión cervical en el CE..... | 132 |
| Tabla 43. Revisión bibliográfica sobre la RM y las adenopatías metastásicas en el CE.... | 136 |

8.3 Lista de Figuras

| | |
|--|----|
| Figura 1. Número de casos nuevos y muertes estimadas para el año 2015, en los diez tipos de cáncer más importantes según el sexo. <i>Tomada (9)</i> | 3 |
| Figura 2. Corte sagital del periné. <i>Tomada(34)</i> | 11 |
| Figura 3. <i>Tomada http://images.slideplayer.es/18/5770783/slides/slide_36.jpg</i> | 12 |
| Figura 4. AE bien diferenciado. | 20 |
| Figura 5. AE menos diferenciado debido a la presencia de atipia nuclear (núcleos bizarros). | 21 |
| Figura 6. Adenocarcino mamucinoso de endometrio. Todas las células tumorales en este campo contienen voluminosa mucina intracitoplasmática. <i>Tomada (54)</i> | 23 |
| Figura 7. Adenocarcinoma seroso de endometrio. Tallos papilares grandes cubiertos por micropapilar con exfoliación de células tumorales. | 24 |
| Figura 8. Adenocarcinoma de células claras de endometrio. El tumor tiene un patrón predominantemente sólido con ocasionales túbulos mal formados. <i>Tomada (54)</i> | 25 |
| Figura 9. Adenocarcinoma endometrio. Endometrio muy engrosado y pérdida de la interfase endometrio-miometrio <i>Tomada (72)</i> | 31 |
| Figura 10. Adenocarcinoma de endometrio. Tumoración en cavidad endometrial heterogénea, con vascularización en su interior con estudio Doppler color. | 32 |
| Figura 11. <i>Tomada de: http://healthcare.utah.edu/healthlibrary/health-lib-image.php?imageid=155195</i> | 35 |
| Figura 12. Imagen de histeroscopia. http://centrogye.com/wp-content/uploads/2015/09/histeroscopia.jpg | 36 |

| | |
|--|----|
| Figura 13. TCMD abdómino-pélvico con CIV. CE avanzado, se observa una masa uterina mal definida heterogénea en la pared lateral derecha uterina, con captación heterogénea de contraste (estrella azul). | 40 |
| Figura 14. TCMD abdómino-pélvico con CIV. En segmento VII metástasis hepática (punta de flecha), en el contexto de un CE avanzado..... | 41 |
| Figura 15. TCMD pélvico con CIV. CE localmente avanzado con carcinomatosis peritoneal (punta de flecha). | 41 |
| Figura 16. TCMD abdómino-pélvico con CE. Adenopatía retroperitoneal adyacente a la vena cava inferior (punta de flecha). | 41 |
| Figura 17. Estadificación FIGO 1988. <i>Tomada</i> (103)..... | 46 |
| Figura 18. Resumen de los cambios entre la estadificación FIGO de 1988 y la del 2010 .. | 50 |
| Figura 19. Anatomía zonal del útero en secuencias potenciadas en T2. Endometrio, capa interna, hipertenso (blanco). <i>Zona de unión</i> , capa media, hipointensa (negro). Miometrio, capa externa, señal intermedia (gris). <i>Tomada</i> (188). | 65 |
| Figura 20. Figura A. T2 TSE sagital. Figura B.T2 TSE axial. <i>Zona de unión</i> , línea de unión hipointensa discontinua, lo que indica invasión miometrial (puntas de flecha)..... | 66 |
| Figura 21. Figura A. T1 axial. Tumor isointenso al endometrio, por lo que no se diferencia. Figura B. T2 TSE axial. Tumor hipointenso con respecto al endometrio normal (puntas de flecha). | 66 |
| Figura 22. Estudio dinámico cuadrifásico del útero. Figura A. Sin contraste. No se visualiza correctamente el tumor. Figura B. Fase arterial. Visualización de la zona de unión. Figuras C y D. Fase venosa y de equilibrio. Visualización del tumor hipointenso, con respecto al miometrio hipercaptante, debido a la captación tardía del tumor..... | 67 |

Figura 23. Mujer de 84 años consulta por metrorragia postmenopáusic. CE estadio IA de la FIGO. Figura A. T2 TSE coronal. Figura B. T2 TSE Axial. Figura C. T2 TSE sagital. Figura C. Estudio dinámico con contraste. En el endometrio se observa una pequeña tumoración de 1 cm (hipointensa), con captación de contraste (hipocaptante al miometrio), discontinuidad de la *zona de unión* (hipointensa) e infiltración del miometrio menor del 50% del espesor (puntas de flecha). 71

Figura 24. CE tipo I G2 estadio IA FIGO según estudio anatomopatológico..... 71

Figura 25. Mujer de 54 años obesa consulta por metrorragia postmenopáusic. CE estadio I B de la FIGO. Figura A. T2 TSE coronal. Figura B. T2 TSE sagital. Figura C. DWI. Figura D. Estudio dinámico. Se observa tumoración endometrial (hipointensa), con captación de contraste (hipocaptante al miometrio), discontinuidad de la *zona de unión* (hipointensa), restringe la difusión e infiltra el miometrio en más del 50% del espesor (puntas de flecha). 72

Figura 26. CE tipo I G2 estadio IB de la FIGO según estudio anatomopatológico. 72

Figura 27. Mujer de 68 años consulta por metrorragia postmenopáusic. CE estadio IB FIGO actual (estadio II A según anterior FIGO). Figura A. T2 TSE Sagital. Figura B. T2 TSE Axial. Figura C. T2 TSE coronal. Figura D. Estudio dinámico. Tumoración endometrial con extensión de las glándulas endocerviales. Cistoadenoma mucinoso de ovario derecho (estrella azul). 73

Figura 28. Mujer de 51 años, asintomática. CE estadio II de la actual FIGO (IIB de la FIGO antigua). Figura A. T2 TSE sagital. Tumoración endometrial (hipointensa), que se extiende por el canal cervical (punta de flecha). Figura B. T2 TSE axial, discontinuidad e la línea

| | |
|--|----|
| hipointensa del estroma cervical, que indica infiltración. Figura C. CE tipo I G2, estadio II de la FIGO según estudio anatomopatológico..... | 73 |
| Figura 29. Mujer de 78 años que acude por metrorragia postmenopáusic. CE estadio III A de la FIGO. Figura A, B y D estudio dinámico con supresión grasa. Figura C. T2 TSE. Tumoración endometrial (hipocaptante con respecto al miometrio) con infiltración profunda del miometrio y probable infiltración serosa en su vertiente inferior derecho. Se observa un mioma subseroso (estrella azul)..... | 74 |
| Figura 30. CE tipo I, estadio IIIA de la FIGO según estudio anatomopatológico (infiltra la serosa)..... | 74 |
| Figura 31. Mujer de 71 años estudio por edema en el miembro inferior derecho. CE estadio III B de la FIGO. Secuencia T2 TSE coronal. Se observa una tumoración endometrial (estrella azul), con afectación de más del 50 % del miometrio e infiltración del parametrio (flecha azul)..... | 75 |
| Figura 32. Figura A. Tumor Mülleriano mixto maligno del endometrio, estadio IIIC2 de la FIGO. Secuencia T2 TSE axial. Se observa una adenopatía en cadena iliaca común izquierda mayor de 1 cm (flecha azul). Se realizó linfadenectomía pélvica bilateral con confirmación anatomopatológica. Figura B. CE tipo I estadio III C1 de la FIGO. Secuencia T1 axial. Adenopatía iliaca derecha sospechosa de aproximadamente de 1 cm (punta de flecha). Se realizó linfadenectomía pélvica con confirmación AP..... | 75 |
| Figura 33. Correlación radiopatológica estadio IA. Figura A. T2 TSE sagital. Tumoración en cavidad endometrial polipoidea, con infiltración superficial del endometrio. Figura B. Pieza quirúrgica de histerectomía, AE estadio IA..... | 91 |
| Figura 34. Tamaño de la muestra. Criterios de exclusión | 93 |

8.4 Abreviaturas

CE, Cáncer de Endometrio.

RM, Resonancia Magnética.

THS, Tratamiento Hormonal Sustitutivo.

EEUU, Estados Unidos.

REDECAN, Red Española de Registros Cáncer.

APVP, Años potenciales de vida perdidos por cáncer en la mujer.

DM, Diabetes Mellitus o de tipo 2.

HTA, Hipertensión Arterial.

HNPCC, Cáncer de colon hereditario no polipósico.

SEGO, Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia.

OMS, Organización Mundial de la Salud.

ISGP, Internacinal Society of Gynecological and Pathology.

AE, Adenocarcinoma Endometroide.

FIGO, Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia.

ETV, Ecografía Transvaginal.

NGC, National Guideline Clearinghouse.

ACS, American Cancer Society.

RM, Resonancia Magnética.

TCMD, Tomografía Computarizada Multidetector.

CIV, Contraste intravenoso.

UICC, Unión Internacional Contra el Cáncer.

AJCC, Comisión Americana Contra el Cáncer.

RT, Radioterapia.

QT, Quimioterapia.

DWI, Difusión.

TE, Tiempo eco.

TR, Tiempo de Repetición.

SE, Espin Eco.

TSE, Turbo Espin Eco.

ADC, Coeficiente de Difusión Aparente.

EG, Eco de Gradiente.

T, Tesla.

TFG, Tiempo de Filtración glomerular.

9 BIBLIOGRAFIA

BIBLIOGRAFIA

1. Scucces M. Epidemiología del carcinoma de endometrio. Rev Obstet Ginecol Venez 2010;70 (1):37-41.
2. Guías de práctica clínica en cáncer ginecológico y mamario. SEGO Oncoguía. 2010.
3. Bethesda D. Cancer Stat Fact Sheets: corpus and uterus. National Cancer Institute. 2010.
4. Mariani A WM, Keeney GL, Haddock MG, Calori G, Podratz KC (2000) 182:. Low-risk corpus cancer: is lymphadenectomy or radiotherapy necessary? Am J Obstet Gynecol 2000;182:1506–19.
5. Kinkel K, Kaji Y, Yu KK, Segal MR, Lu Y, Powell CB, et al. Radiologic staging in patients with endometrial cancer: a meta-analysis. Radiology. 1999 Sep;212(3):711-8.
6. Barwick TD, Rockall AG, Barton DP, Sohaib SA. Imaging of endometrial adenocarcinoma. Clin Radiol. 2006 Jul;61(7):545-55.
7. Boronow RC, Morrow, C. P., Creasman, W. T., Disaia, P. J., Silverberg, S. G., Miller, A., Blessing, J. A. Surgical staging in endometrial cancer: clinical-pathologic findings of a prospective study. Obstet Gynecol. 1984 Jun;63(6):825-32.
8. Cancer Facts and Figures. 2015. American Cancer Society. 2015:24-5.
9. Rebecca L. Siegel KDM, Ahmedin Jemal, DVM. Cancer Statistics, 2015. Ca Cancer Journal for Clinicians. 2015;65:5-29.

10. Martínez PGJL, Poveda A., Blanca, Almenar, S., Labrador, T., Morales, J. Guía del adenocarcinoma de endometrio. Fundación Instituto Valenciano de Oncología. 2007.
11. Ferlay J, Steliarova-Foucher, E., Lortet-Tieulent, J., Rosso, S., Coebergh, JW., Comber, H., Forman, D. , Bray, F. Cancer incidence and mortality patterns in Europe: estimates for 40 countries in 2012. *European Journal Cancer* 2013;Apr; 49 (6):1374-403.
12. Jemal A SR, Xu J, Ward E. . Cancer statistics. *Cancer J Clin* 2010;60(5):277-300.
13. Cancer Statistics American Cancer Society 2005.
14. Arnold M, Karim-Kos, H. E., Coebergh, J. W., Byrnes, G., Antilla, A., Ferlay, J., Renehan, A. G., Forman, D., Soerjomataram, I. Recent trends in incidence of five common cancers in 26 European countries since 1988: Analysis of the European Cancer Observatory. *Eur J Cancer*. 2015 Jun;51(9):1164-87.
15. Estimaciones de la incidencia y la supervivencia del cáncer de España y su situación en Europa. Red Española de Registros de Cáncer (REDECAN). 2014.
16. Cabanes A P-GB, Aragonés N, Pollán M, López-Abente G. La situación del cáncer en España, 1975-2006 Madrid; ISCIII, 2009. Instituto de salud Carlos III. 2009.
17. Forman D BF, Brewster DH, Gombe Mbalawa C, Kohler B, Piñeros M, Steliarova-Foucher E, Swaminathan R and Ferlay J. Cancer Incidence in Five Continents. International Agency for Research on Cancer. 2013.
18. Platz CE BJ. Female genital tract cancer. *Cancer* 1995;75:270-94.

19. Higuera A, Sánchez J, Sáez E, Pérez T, Robles L, Narbona I, et al. Carcinoma de endometrio. Utilidad de la resonancia magnética nuclear en la estadificación prequirúrgica. *Clin Invest Gin Obst*. 2004;31(8):292-6.
20. Ascher SM, Reinhold C. Imaging of cancer of the endometrium. *Radiol Clin North Am*. 2002 May;40(3):563-76.
21. Bray F DSSI, Moller H, Weiderpass E. Endometrial cancer incidence trends in Europe: underlying determinants and prospects for prevention. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2005; 14(5):1132-42.
22. Soliman PT OJ, Schmeler KM, Sun CC, Slomovitz BM, Gershenson DM, et al. Risk factors for young premenopausal women with endometrial cancer. *Obstet Gynecol*. 2005;105(3):575-80.
23. Morales FJ, Marhuenda, A. . Oncología ginecológica: diagnóstico, estadificación y seguimiento de las neoplasias de origen ginecológico. *Radiología*. 2004.
24. Food, nutrition, physical activity, and the prevention of cancer: a global perspective. World Cancer Research Fund/ American Institute for Cancer Research (AICR). 2007.
25. Monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans. International Agency for Research on Cancer. 2012;100.
26. De Angelis R SM, Coleman MP, Francisci S, Baili P, Pierannunzio D, Trama A, Visser O, Brenner H, Ardanaz E, Bielska-Lasota M, Engholm G, Nennecke A, Siesling S, Berrino F, Capocaccia R; EURO CARE-5 Working Group. Cancer survival in

Europe 1999-2007 by country and age: results of EURO CARE--5-a population-based study. *Lancet Oncology*. 2014;15 (1):23-34.

27. Plan Oncológico de Castilla la Mancha 2007-10. Estrategias de prevención y atención al cáncer Servicio de Salud de Castilla-La Mancha (SESCAM). 2007.

28. D. Max Parkin FB, J. Ferlay and Paola Pisani Global Cancer Statistics, 2002. *CA Cancer J Clin* 2005;55:74-108

29. Manfredi R, Gui B, Maresca G, Fanfani F, Bonomo L. Endometrial cancer: magnetic resonance imaging. *Abdom Imaging*. 2005 Sep-Oct;30(5):626-36.

30. Ferlay J SI, Ervik M, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, Parkin DM, Forman D, Bray, F. Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No. International Agency for Research on Cancer; 2013 Disponible en: <http://globocan.iarc.fr>. 2013.

31. Almar Marqués E MRA, Gómez Martínez JA, García Pina R. Incidencia de Cáncer en la Provincia de Albacete 1991-1997. *JCCM*. 2002.

32. Cabrero Roura L. Anatomía del aparato genital femenino. Capítulo 5. *Tratado de Ginecología, Obstetricia y Medicina de la Reproducción Médica Panamericana*. 2003.

33. Pérez- Medina T. *Fundamentos de Ginecología*. SEGO. 2009.

34. Thibodeau G.A PK, T. *Estructura y función del cuerpo humano*. Harcourt Brace. 1998:392.

35. Simon C. El endometrio humano desde la investigación clínica Buenos Aires, Madrid: Medica Panamericana. 2009.
36. Simón C. Estudio histológico del endometrio. Capítulo 4. Desde la investigación a la clínica Médica Panamerica. 2009.
37. Garcia Manero M. Carcinoma del cuerpo uterino. Tratado de medicina, cirugía y medicina de la reproducción Medicina Panamérica. 2006;Capitulo 193.
38. Bokhman JV. Two pathogenetic types of endometrial carcinoma. Gynecol Oncol. 1983 Feb;15(1):10-7.
39. American Cancer Society. Cancer Facts and Figures. 2015.
40. Park CK. Cancer of endometrium. Clinical Oncology Chap 9 4 th Philadelphia: Elsevier. 2008.
41. Lu K. Neoplastic diseases of the uterus: endometrial hyperplasia, endometrial carcinoma and sarcoma: diagnosis and mangement Comprehensive Gynecology Chapter 32 Philadelphia: Mosby Elsevier. 2007.
42. Rose PG. Endometrial carcinoma. N Engl J Med. 1996 Aug 29;335(9):640-9.
43. Doherty JA C-HK, Saltzman BS, Voigt LF, Hill DA, Beresford SA, et al. . Long-term use of postmenopausal estrogen and progestin hormone therapies and the risk of endometrial cancer. . Am J Obstet Gynecol 2007; Ago;197(2):139.e1-7.

44. Henderson BE FH. Hormonal carcinogenesis. *Carcinogenesis*. 2000;Mar;21(3):427-33.
45. Calle EE, Rodriguez, C., Walker-Thurmond, K., Thun, M. J. Overweight, obesity, and mortality from cancer in a prospectively studied cohort of U.S. adults. *N Engl J Med*. 2003 Apr 24;348(17):1625-38.
46. Fader AN, Arriba LN, Frasure HE, von Gruenigen VE. Endometrial cancer and obesity: epidemiology, biomarkers, prevention and survivorship. *Gynecol Oncol*. 2009 Jul;114(1):121-7.
47. Persson I AH, Bergkvist L, Lindgren A, Pettersson B, Hoover R, et al. . Risk of endometrial cancer after treatment with oestrogens alone or in conjunction with progestogens: results of a prospective study. *BMJ*. 1989;Ene 21;298(6667):147-51.
48. Hill DA WN, Beresford SA, Voigt LF, Daling JR, Stanford JL, et al. . Continuous combined hormone replacement therapy and risk of endometrial cancer. *Am J Obstet Gynecol*. 2000;Dic;183(6)::1456-61.
49. Burke TT-L, G. Malpica,A.et al. . Endometrial Hyperplasia and endometrial cancer. *Obstet Gynecol Clin North Am*. 1996;23:411-5.
50. Yamazawa K MH, Seki K, Sekiya S. . A case-control study of endometrial cancer after antipsychotics exposure in premenopausal women. *Oncology*. 2003;64(2):116-23.

51. Sandles LG SL, Elias S, Photopulos GJ, Smiley LM, Posten WM, et al. . Endometrial adenocarcinoma: genetic analysis suggesting heritable site-specific uterine cancer. *Gynecol Oncol* 1992;Nov;47(2):167-171.
52. Lynch HT STAurC. Hereditary nonpolyposis colorectal cancer (Lynch syndrome) 1996 Sep 15;78(6):1149-67.
53. Silverg SG. Tumor of the uterine corpus: epithelial tumors and related lesions. WHO clasification of tumor: Pathology and Genetics of Tumor of the breast and female genital organs. Lyon (France): Stratton MR. 2003:221-32.
54. Fattaneh A. Tavassoli MD, Peter Devilee, Ph.D. Pathology and Genetics of Tumours of the Breast and Female Genital Organs. World Health Organization Classification of Tumours. 2003:221-32.
55. Crum CP DL, Lee KR, Mutter GL. 545-610 (2006). Adenocarcinoma, carcinosarcoma and other epithelial tumors of the endometrium. . Crum CP, Lee KR (Eds) *Diagnostic Gynecologic and Obstetric Pathology Elsevier Saunders Philadelphia* pp. 2006;545-610.
56. Pekin T YB, Eren F, Pekin O, Yildizhan R. . . Adenocarcinoma, adenoacanthoma and mixed adenosquamous carcinoma of the endometrium. *Eur J Gynaecol Oncol*. 2001;22 (22):151-3.
57. Ioffe OB SA, Silverberg SG. Patología. En: Berek JS, Hacker NF. . *Ginecología oncológica práctica*. México, McGraw-Hill Intereamericana. 2006:163-242.

58. Gehrig PA GP, Fowler WC Jr, Walton LA, Van Le L., 2001. Noninvasive papillary serous carcinoma of the endometrium. *Obstet Gynecol.* 2001;97 (1):153-7.
59. Tamai K, Koyama T, Saga T, Mikami Y, Fujii S, Togashi K. Small cell carcinoma of the uterine corpus: MR imaging and pathological correlation. *J Comput Assist Tomogr.* 2007 May-Jun;31(3):485-9.
60. Ayhan A TC, Yuce K, Kucukali T. The prognostic value of nuclear grading and the revised FIGO grading of endometrial adenocarcinoma. *Int J Gynecol Pathol* 2003;22 (1):71-4.
61. Ayhan A TC, Yuce K, Kucukali T. The prognostic value of nuclear grading of endometrial adenocarcinoma. *Int J Gynecol Pathol.* 2002;22:71-4.
62. Taylor RR ZJ, Lieberman RW, O'Connor DM. An analysis of two versus three grades for endometrial carcinoma. *Gynecol Oncol.* 1999;74:3-6.
63. Zaino RJ KR, Diana KL, Morrow CP. The utility of the revised International Federation of Gynecology and Obstetrics histologic grading of endometrial adenocarcinoma using defined nuclear grading system. A Gynecologic Oncology Group study. *Cancer.* 1995;75:81-6.
64. R. K. Pathology of the genital tract. . Berlin: Springer- Verlag. 1994.
65. Creasman WT, Odicino, F., Maisonneuve, P., Beller, U., Benedet, J. L., Heintz, A. P., Ngan, H. Y., Pecorelli, S. Carcinoma of the corpus uteri. *Int J Gynaecol Obstet.* 2003 Oct;83 79-118.
66. American Cancer Society. How is endometrial cancer diagnosed?.2007.

67. Giusa-Chiferi MG GW, Baracat EC, de Albuquerque Neto LC, Bortoletto CC, de Lima GR. Transvaginal ultrasound, uterine biopsy and hysteroscopy for postmenopausal bleeding. *Int J Gynaecol Obstet.* 1996;Oct;55(1):39-44.
68. Fortier K. Postmenopausal bleeding and endometrium. *Clin Obstet Gynecol.* 1986;29:440 –50.
69. Gitsch G HE, Jensen D, Hacker NF. . Endometrial cancer in premenopausal women 45 years and younger. *Obstet Gynecol* 1995;85:504-8.
70. Dubinsky TJ. Value of sonography in the diagnosis of abnormal vaginal bleeding. *J Clin Ultrasound.* 2004 Sep;32(7):348-53.
71. Morales FJ DD, Labrador T, Martínez F, Vidal P, Gordo G. Patrones ecográficos del cáncer de endometrio: análisis de 45 casos mediante ecografía endovaginal. *Radiología* 1996;38:9-14.
72. Vallea Y, Lorente, R., Salazarb, F., Alcaraza, M. J. Valor de la ecografía transvaginal en pacientes con metrorragia de origen endometrial. *Radiología* 2005;47(6):323-8.
73. Davidson KG, Dubinsky TJ. Ultrasonographic evaluation of the endometrium in postmenopausal vaginal bleeding. *Radiol Clin North Am.* 2003 Jul;41(4):769-80.
74. Bradley LD, Falcone T, Magen AB. Radiographic imaging techniques for the diagnosis of abnormal uterine bleeding. *Obstet Gynecol Clin North Am.* 2000 Jun;27(2):245-76.

75. Alcazar JL, Castillo G, Minguez JA, Galan MJ. Endometrial blood flow mapping using transvaginal power Doppler sonography in women with postmenopausal bleeding and thickened endometrium. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2003 Jun;21(6):583-8.
76. Karlson B GS, Hellberg P, Wikland M. . J. Comparative study of transvaginal sonography and hysteroscopy for the detection of pathologic endometrial lesions in women with menopausal bleeding. *Ultrasound Med.* 1994;13:757-62.
77. Epstein E. Management of postmenopausal bleeding in Sweden: a need for increased use of hydrosoneography and hysteroscopy. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2004 Jan;83(1):89-95.
78. Goldstein SR. Menorrhagia and abnormal bleeding before the menopause. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2004 Feb;18(1):59-69.
79. Tsuda H KM, Kawabata K, et al. Am J Obstet. Differences between Occidental and Oriental postmenopausal women in cutoff level of endometrial thickness for endometrial cancer screening by vaginal scan. . *Gynecol Oncol.* 1995;172:1494-5.
80. Breijer MC, Peeters JA, Opmeer BC, Clark TJ, Verheijen RH, Mol BW, et al. Capacity of endometrial thickness measurement to diagnose endometrial carcinoma in asymptomatic postmenopausal women: a systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2012 Dec;40(6):621-9.
81. Serna Torrijos MC, González de Merlo, G., González Mirasol E., Gómez García M. T. , Ángel Parra C., Iglesias Goy, E. Endometrial study in patients with postmenopausal metrorrhagia. *Archives of Medical Science.* 2016;Jun 1; 12(3):597–602.

82. Karageyim Karsidag AY, Buyukbayrak EE, Kars B, Unal O, Turan MC. Transvaginal sonography, sonohysterography, and hysteroscopy for investigation of focal intrauterine lesions in women with recurrent postmenopausal bleeding after dilatation & curettage. Arch Gynecol Obstet. 2010 Apr;281(4):637-43.
83. Histeroscopia diagnóstica en Ginecología General. Protocolos de la SEGO 1995.
84. Carcinoma de Endometrio. Protocolos de la SEGO. 2005.
85. Van Dongen H, Kroon CD, Jacobi CE, Trimbos JB, Jansen FW. Diagnostic hysteroscopy in abnormal uterine bleeding: a systematic review and meta-analysis. BJOG. 2007 Jun;114(6):664-75.
86. Huang GS, Gebb, J. S., Einstein, M. H., Shahabi, S., Novetsky, A. P., Goldberg, G. L. Accuracy of preoperative endometrial sampling for the detection of high-grade endometrial tumors. Am J Obstet Gynecol. 2007 Mar;196(3):243 e1-5.
87. Houlston RS MV, Harocopos C, Williams CB, Slack J. . Screening and genetic counselling for relatives of patients with colorectal cancer in a family cancer clinic. BMJ [Erratum, BMJ 1990;301: 446]. 1990;301:366-8.
88. Mecklin P JH. Treatment and follow-up strategies in hereditary nonpolyposis colorectal carcinoma. Dis Colon Rectum 1993;36:927-9.
89. Smith PhD. VCP, Hammon J., Eyre M.D. American Cancer Society guidelines for the early detection of cancer. 2006.

90. Protocolo del cáncer de endometrio. Cribado, diagnóstico y tratamiento. Hospital Universitario Reina Sofía. 2008.

91. Guía clínica del diagnóstico y tratamiento del carcinoma de endometrio. Oncosur 2012: grupo de trabajo oncológico de centros hospitalarios del sur de Madrid. 2012.

92. Endometrial carcinoma: Pretreatment evaluation, staging, and surgical treatment. [monografía en Internet]. Goff B. (Ed):UptoDate; 2015 [acceso 5 de enero de 2016]. 2016.

93. Pete I, Godeny, M., Toth, E., Rado, J., Pete, B., Pulay, T. Prediction of cervical infiltration in Stage II endometrial cancer by different preoperative evaluation techniques (D&C, US, CT, MRI). Eur J Gynaecol Oncol. 2003;24(6):517-22.

94. Sala E WS, Senior E, Lomas D. . MRI of malignant neoplasms of the uterine corpus and cervix. AJR Am J Roentgenol 2007;188:1577–87.

95. 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 Oct 15;60(8 Suppl):2035-41.

96. Creasman WT. Malignant tumors of the uterine corpus Rock JA, Jones HW, eds Operative gynecology 9th ed Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins. 2003:1445–86.

97. Reinhold C GB, Ascher SM (1997) Uterus, cervix. In:Semelka R, Ascher SM, Reinhold C, eds. MRI of the abdomen and pelvis. . New York: Wiley-Liss. 1997:585–660.
98. Kadar NR KE, LiVolsi VA, Kapp D.S. . Histologic variants of cervical involvement by endometrial carcinoma. *Obstet Gynecol.* 1982;Jan; 59 (1):85-92.
99. Bigelow B VV, Demopoulos RI. . Endometrial carcinoma, stage II: route and extent of spread to the cervix. . *Obstet Gynecol* 1983;Sep;62(3):363-6.
100. Mackillop WJ PJ. Stage III endometrial carcinoma. A review of 90 cases. . *Cancer.* 1985;Nov 15; 56(10):2519-23.
101. Creasman WT LJ. Role of the fallopian tube in dissemination of malignant cells in corpus cancer. *Cancer.* 1972;Feb;29(2):456-7.
102. Beddy P, O'Neill AC, Yamamoto AK, Addley HC, Reinhold C, Sala E. FIGO staging system for endometrial cancer: added benefits of MR imaging. *Radiographics.* 2012 Jan-Feb;32(1):241-54.
103. Taieb S, Rocourt, N., Narducci, F., Ceugnart, L. Endometrial cancer imaging. *Bull Cancer.* 2012 Jan;99(1):13-20.
104. Pecorelli S. Revised FIGO staging for carcinoma of the vulva, cervix, and endometrium. *Int J Gynaecol Obstet.* 2009 May;105(2):103-4.
105. FIGO staging for carcinoma of the vulva, cervix, and corpus uterine. *Int J Obstet Bynaecol.* 2014;125:97-8. doi: 10.1016 / j.ijgo.2014.02.003. Epub 22 de Feb.

106. 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 Sep 1;52(7):818-24.
107. Lewin SN. Revised FIGO staging system for endometrial cancer. *Clin Obstet Gynecol.* 2011 Jun;54(2):215-8.
108. Yu XD, Ouyang H, Lin M, Zhou CW, Zhang R. Impact of 2009 FIGO staging system on the diagnostic value of preoperative MRI staging of endometrial carcinoma. *Zhonghua Zhong Liu Za Zhi.* 2011 Sep;33(9):692-6.
109. Larson DM, Connor GP, Broste SK, Krawisz BR, Johnson KK. Prognostic significance of gross myometrial invasion with endometrial cancer. *Obstet Gynecol.* 1996 Sep;88(3):394-8.
110. Larson DM, Copeland LJ, Gallager HS, Wharton JT, Gershenson DM, Edwards CL, et al. Prognostic factors in stage II endometrial carcinoma. *Cancer.* 1987 Sep 15;60(6):1358-61.
111. Sohaib SA, Houghton SL, Meroni R, Rockall AG, Blake P, Reznik RH. Recurrent endometrial cancer: patterns of recurrent disease and assessment of prognosis. *Clin Radiol.* 2007 Jan;62(1):28-34; discussion 5-6.
112. Frei KA, Kinkel K. Staging endometrial cancer: role of magnetic resonance imaging. *J Magn Reson Imaging.* 2001 Jun;13(6):850-5.
113. Abeler V.M. KKE. Endometrial adenocarcinoma in Norway: a study of a total population. *Cancer* 1991;67:3093-103.

114. Beddy P, Moyle P, Kataoka M, Yamamoto AK, Joubert I, Lomas D, et al. Evaluation of depth of myometrial invasion and overall staging in endometrial cancer: comparison of diffusion-weighted and dynamic contrast-enhanced MR imaging. *Radiology*. 2012 Feb;262(2):530-7.

115. Messiou JAS, S.E. Swift. . MR staging endometrial carcinoma. *Clinical Radiology*. 2006;61:822-32

116. Oguz Akin SM, Neeta Pandit-Taskar, Lucy E. : . Hann Imaging of Uterine Cancer. *Radiologic Clinics of North América*. 2007;45:167-82

117. Barrena Medel NI, Herzog TJ, Deutsch I, Burke WM, Sun X, Lewin SN, et al. Comparison of the prognostic significance of uterine factors and nodal status for endometrial cancer. *Am J Obstet Gynecol*. 2011 Mar;204(3):248-57.

118. Walker J PM, Spirtos N, et al. , . Laparoscopy compared with laparotomy for comprehensive surgical staging of uterine cancer: Gynecologic Oncology Group Study LAP2. *J Clin Oncol* 2009;27:5331-36.

119. Querleu D, Planchamp F, Narducci F, Morice P, Joly F, Genestie C, et al. Clinical practice guidelines for the management of patients with endometrial cancer in France: recommendations of the Institut National du Cancer and the Societe Francaise d'Oncologie Gynecologique. *Int J Gynecol Cancer*. 2011 Jul;21(5):945-50.

120. Wright JD, Hershman DL, Burke WM, Lu YS, Neugut AI, Lewin SN, et al. Influence of surgical volume on outcome for laparoscopic hysterectomy for endometrial cancer. *Ann Surg Oncol*. 2012 Mar;19(3):948-58.

121. Wright JD, Lewin SN, Barrena Medel NI, Sun X, Burke WM, Deutsch I, et al. Endometrial cancer in the oldest old: Tumor characteristics, patterns of care, and outcome. *Gynecol Oncol.* 2011 Jul;122(1):69-74.
122. Wright JD, Lewin SN, Barrena Medel NI, Sun X, Burke WM, Deutsch I, et al. Morbidity and mortality of surgery for endometrial cancer in the oldest old. *Am J Obstet Gynecol.* 2011 Jul;205(1):66 e1-8.
123. Wright JD, Lewin SN, Deutsch I, Burke WM, Sun X, Herzog TJ. Effect of surgical volume on morbidity and mortality of abdominal hysterectomy for endometrial cancer. *Obstet Gynecol.* 2011 May;117(5):1051-9.
124. Quinlivan JA, Petersen, R. W., Nicklin, J. L. Accuracy of frozen section for the operative management of endometrial cancer. *BJOG.* 2001 Aug;108(8):798-803.
125. Turan T, Oguz E, Unlubilgin E, Tulunay G, Boran N, Demir OF, et al. Accuracy of frozen-section examination for myometrial invasion and grade in endometrial cancer. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2013 Mar;167(1):90-5.
126. Larson DM, Johnson K, Olson KA. Pelvic and para-aortic lymphadenectomy for surgical staging of endometrial cancer: morbidity and mortality. *Obstet Gynecol.* 1992 Jun;79(6):998-1001.
127. Chauvet B, Mahe, M. A., Maingon, P., Mazon, J. J, Mornex, F., Azria, D., Barillot, I., et. al. White paper on radiation oncology in France. Twelve proposals to improve a major cancer treatment. *Societe francaise de radiotherapie oncologique. Cancer Radiother.* 2013 Aug;17 Suppl 1:S2-72.

128. Benedetti Panici P BS, Maneschi F, et al. . Systematic pelvic lymphadenectomy vs. no lymphadenectomy in early-stage endometrial carcinoma: randomized clinical trial. *J Natl Cancer Inst.* 2008;100:1707–16.

129. Kitchener H, Swart, A.M., Qian, Q., Amos, C. , Parmar, M.K. Efficacy of systematic pelvic lymphadenectomy in endometrial cancer (MRC ASTEC trial): a randomised study. *Lancet* 2009;373: 125–36.

130. Frost JA WK, Bryant A, Morrison J. . Lymphadenectomy for the management of endometrial cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2015;9.

131. Morrow CP BB, Kurman RJ, Creasman WT, Heller P, Homesley HD et al. . Relationship between surgical-pathological risk factors and outcome in clinical stage I and II carcinoma of the endometrium: a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol* 40. 1991;40 (1):55–65.

132. Ballester M, Dubernard G, Bats AS, Heitz D, Mathevet P, Marret H, et al. Comparison of diagnostic accuracy of frozen section with imprint cytology for intraoperative examination of sentinel lymph node in early-stage endometrial cancer: results of Senti-Endo study. *Ann Surg Oncol.* 2012 Oct;19(11):3515-21.

133. Fanfani F, Ludovisi M, Zannoni GF, Distefano M, Fagotti A, Ceccaroni M, et al. Frozen section examination of pelvic lymph nodes in endometrial and cervical cancer: accuracy in patients submitted to neoadjuvant treatments. *Gynecol Oncol.* 2004 Sep;94(3):779-84.

134. Paul Cohen M, Ai Ling Tan, Penman, A. The Multidisciplinary Tumor Conference in Gynecologic Oncology V Does It Alter Management? (Int J Gynecol Cancer 2009;19:1470-2
135. Creasman W. Revised FIGO staging for carcinoma of the endometrium. Int J Gynaecol Obstet. 2009;105:109.
136. Sironi S, Taccagni G, Garancini P, Belloni C, DelMaschio A. Myometrial invasion by endometrial carcinoma: assessment by MR imaging. AJR Am J Roentgenol. 1992 Mar;158(3):565-9.
137. Olson MC, Posniak, H. V., Tempany, C. M., Dudiak, C. M. MR imaging of the female pelvic region. Radiographics. 1992 May;12(3):445-65.
138. Petric A, Stojanov, D., Lilic, V., Filipovic, S., Bosnjakovic, P., Zivadinovic, R., Lilic, G., Todorovska, I., Vrbic, S., Pejicic, I. The application of magnetic resonance imaging in preoperative evaluation of patients with endometrial carcinoma. J BUON. 2011 Jul-Sep;16(3):492-7.
139. Peungjesada S, Bhosale PR, Balachandran A, Iyer RB. Magnetic resonance imaging of endometrial carcinoma. J Comput Assist Tomogr. 2009 Jul-Aug;33(4):601-8.
140. Leitao MM J, Chi DS. Fertility-sparing options for patients with gynecologic malignancies. Oncologist. 2005;10 (8):613-22.
141. Hamm B, Pollinger A. [Cross-sectional imaging of endometrial carcinoma: MR imaging and CT]. Zentralbl Gynakol. 2002 Jan;124(1):27-31.

142. Lubusky M, Dzvincuk P, Pilka R, Prochazka M, Latalova E, Mickova I, et al. Preoperative assessment of myometrial invasion in endometrial cancer patients by ultrasonography and magnetic resonance imaging (MRI). *Ceska Gynekol.* 2006 Sep;71(5):394-8.

143. Yamashita Y, Mizutani H, Torashima M, Takahashi M, Miyazaki K, Okamura H, et al. Assessment of myometrial invasion by endometrial carcinoma: transvaginal sonography vs contrast-enhanced MR imaging. *AJR Am J Roentgenol.* 1993 Sep;161(3):595-9.

144. García-Santos FJ, Martínez-Ten P, Montalvo J, Monte J. C, Fernández Alarza AF. Estadificación preoperatoria (invasión miometrial) del adenocarcinoma de endometrio con resonancia magnética versus ecografía transvaginal. *Toko Ginecología práctica.* 1998;57:241-5.

145. Rubtsova NA, Novicova EG, Sinitsyn VE, Vostrov AN, Stepanov SO. Endometrial cancer: preoperative staging. The informative value of ultrasound study versus magnetic resonance imaging. *Vestn Rentgenol Radiol.* 2012 Jul-Aug(4):33-41.

146. DelMaschio A, Vanzulli, A., Sironi, S., Spagnolo, D., Belloni, C., Garancini, P., Taccagni, G. L. Estimating the depth of myometrial involvement by endometrial carcinoma: efficacy of transvaginal sonography vs MR imaging. *AJR Am J Roentgenol.* 1993 Mar;160(3):533-8.

147. Savelli L, Ceccarini M, Ludovisi M, Fruscella E, De Iaco PA, Salizzoni E, et al. Preoperative local staging of endometrial cancer: transvaginal sonography vs. magnetic resonance imaging. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2008 May;31(5):560-6.

148. 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(3):193-5.

149. Hirano Y KK, Hirai Y, Okada S, Yamada K, Sawano S, et al. Radiographics. Preliminary experience with gadolinium-enhanced dynamic MR imaging for uterine neoplasms. *12.* 1992:243-56.

150. Sanjuan A, Cobo T, Escaramis G, Roviroso A, Ordi J, Garcia S, et al. Recurrence and survival in surgically treated endometrioid endometrial cancer. *Clin Transl Oncol.* 2008 Aug;10(8):505-11.

151. Vasconcelos C, Felix A, Cunha T. Preoperative assessment of deep myometrial and cervical invasion in endometrial carcinoma: comparison of magnetic resonance imaging and histopathologic evaluation. *Journal Obstetric and Gynecology.* 2007;27 (1):65-70.

152. 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 Apr;137(2):232-5.

153. Sala E, Crawford R, Senior E, Shaw A, Simcock B, Vrotsou K, et al. Added value of dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging in predicting advanced stage disease in patients with endometrial carcinoma. *Int J Gynecol Cancer.* 2009 Jan;19(1):141-6.

154. Manfredi R, Mirk P, Maresca G, Margariti PA, Testa A, Zannoni GF, et al. Local-regional staging of endometrial carcinoma: role of MR imaging in surgical planning. *Radiology*. 2004 May;231(2):372-8.

155. Cunha TM, Felix A, Cabral I. Preoperative assessment of deep myometrial and cervical invasion in endometrial carcinoma: comparison of magnetic resonance imaging and gross visual inspection. *Int J Gynecol Cancer*. 2001 Mar-Apr;11(2):130-6.

156. Sanjuan A, Cobo T, Pahisa J, Escaramis G, Ordi J, Ayuso JR, et al. 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 Jan-Feb;16(1):385-90.

157. Nasi F, Fiocchi F, Pecchi A, Rivasi F, Torricelli P. MRI evaluation of myometrial invasion by endometrial carcinoma. Comparison between fast-spin-echo T2w and coronal-FMPSPGR Gadolinium-Dota-enhanced sequences. *Radiol Med*. 2005 Sep;110(3):199-210.

158. Pakkal MV, Rudralingam V, McCluggage WG, Kelly BE. MR staging in carcinoma of the endometrium and carcinoma of the cervix. *Ulster Med J*. 2004 May;73(1):20-4.

159. Kinkel K, Forstner R, Danza FM, Oleaga L, Cunha TM, Bergman A, et al. Staging of endometrial cancer with MRI: guidelines of the European Society of Urogenital Imaging. *Eur Radiol*. 2009 Jul;19(7):1565-74.

160. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines): uterine neoplasms. Version 3. National Comprehensive Cancer Network http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp. 2012.
161. Freeman SJ, Aly, A. M., Kataoka, M. Y., Addley, H. C., Reinhold, C., Sala, E. The revised FIGO staging system for uterine malignancies: implications for MR imaging. *Radiographics*. 2012 Oct;32(6):1805-27.
162. Cohen P TA, Penman A. . The multidisciplinary tumor conference in gynecologic oncology: does it alter management? *Int J Gynecol Cancer*. 2009;19:1470–2.
163. Sala E, Rockall, A. G., Freeman, S. J., Mitchell, D. G., Reinhold, C. The added role of MR imaging in treatment stratification of patients with gynecologic malignancies: what the radiologist needs to know. *Radiology*. 2013 Mar;266(3):717-40.
164. Hwang JH, Lee NW, Lee KW, Lee JK. Magnetic resonance imaging for assessment of deep endometrial invasion for patients with endometrial carcinoma. *Aust N Z J Obstet Gynaecol*. 2009 Oct;49(5):537-41.
165. Marinovskij E, Kazlauskaitė R, Dueholm M, Lundorf E. Magnetic resonance imaging of the female pelvis. *Ugeskr Laeger*. 2008 Oct 6;170(41):3213-6.
166. Martí-Bonmatí L GM, Ronchera-Oms CL. Reduction of peristaltic artifacts on magnetic resonance imaging of the abdomen: a comparative evaluation of three drugs. *Abdom Imaging*. 1996;1:309-13.
167. M.A. B. MR imaging of benign uterine disease. *Magnetic Resonance Imaging*. *Clinics of North America*. 2006;14:439–53.

168. Sala E, Wakely S, Senior E, Lomas D. MRI of malignant neoplasms of the uterine corpus and cervix. *Radiología*. 2008 Nov-Dec;50(6):449-61.
169. Wolfman D.J. ASM. Magnetic resonance imaging of benign uterine pathology. *Top Magn Reson Imaging* 2006;17:399–407.
170. Hori M, Kim T, Murakami T, Imaoka I, Onishi H, Nakamoto A, et al. MR imaging of endometrial carcinoma for preoperative staging at 3.0 T: comparison with imaging at 1.5 T. *J Magn Reson Imaging*. 2009 Sep;30(3):621-30.
171. Yamashita Y, Harada M, Sawada T, Takahashi M, Miyazaki K, Okamura H. Normal uterus and FIGO stage I endometrial carcinoma: dynamic gadolinium-enhanced MR imaging. *Radiology*. 1993 Feb;186(2):495-501.
172. Hricak H, Rubinstein LV, Gherman GM, Karstaedt N. MR imaging evaluation of endometrial carcinoma: results of an NCI cooperative study. *Radiology*. 1991 Jun;179(3):829-32.
173. Lee EJ, Byun JY, Kim BS, Koong SE, Shinn KS. Staging of early endometrial carcinoma: assessment with T2-weighted and gadolinium-enhanced T1-weighted MR imaging. *Radiographics*. 1999 Jul-Aug;19(4):937-45; discussion 46-7.
174. Akita A SH, Hayashi S, et al. Comparison of T2-weighted and contrast-enhanced T1-weighted MR imaging at 1.5 T for assessing the local extent of cervical carcinoma. *Eur Radiol*. 2011;21 (9):1850–7.

175. Seki H, Takano T, Sakai K. Value of dynamic MR imaging in assessing endometrial carcinoma involvement of the cervix. *AJR Am J Roentgenol.* 2000 Jul;175(1):171-6.

176. Sala E RA, Rangarajan D, Kubik-Huch RA. The role of dynamic contrast-enhanced and diffusion weighted magnetic resonance imaging in the female pelvis. *Eur J Radiol.* 2010:367–85.

177. Ito K, Matsumoto, T., Nakada, T., Nakanishi, T., Fujita, N., Yamashita, H. Assessing myometrial invasion by endometrial carcinoma with dynamic MRI. *J Comput Assist Tomogr.* 1994 Jan-Feb;18(1):77-86.

178. Nakao Y, Yokoyama M, Hara K, Koyamatsu Y, Yasunaga M, Araki Y, et al. MR imaging in endometrial carcinoma as a diagnostic tool for the absence of myometrial invasion. *Gynecol Oncol.* 2006 Aug;102(2):343-7.

179. Frei KA, Kinkel K, Bonel HM, Lu Y, Zaloudek C, Hricak H. Prediction of deep myometrial invasion in patients with endometrial cancer: clinical utility of contrast-enhanced MR imaging-a meta-analysis and Bayesian analysis. *Radiology.* 2000 Aug;216(2):444-9.

180. Fujii S ME, Kigawa J, et al. Diagnostic accuracy of the apparent diffusion coefficient in differentiating benign from malignant uterine endometrial cavity lesions: initial results. *Eur Radio l* 2008;18:384–9.

181. Shen SH CY, Wang JH, et al. . Diffusion weighted single-shot echo-planar imaging with parallel technique in assessment of endometrial cancer. *AJR Am J Roentgenol.* 2008;190:481–8.
182. Tamai K KT, Saga T, et al. . Diffusion weighted MR imaging of uterine endometrial cancer. *J Magn Reson Imaging.* 2007;6:682–7.
183. Namimoto T AK, Nakaura T, Yanaga Y, Hirai T, Yamashita Y. . Role of diffusion-weighted imaging in the diagnosis of gynecological diseases. *Eur Radiol.* 2009;19(3):745–60.
184. Rauch GM, Kaur, H., Choi, H., Ernst, R. D., Klopp, A. H., Boonsirikamchai, P., Westin, S. N., Marcal, L. P. Optimization of MR imaging for pretreatment evaluation of patients with endometrial and cervical cancer. *Radiographics.* 2014 Jul-Aug;34(4):1082-98.
185. Funt S. A. HH. Ovarian malignancies. . *Top Magn Reson Imaging* 2003;14:329–37.
186. Koh DM CD. Diffusion-weighted MRI in the body: applications and challenges in oncology. *AJR Am J Roentgenol* 2007;188:1622–35.
187. Lin G NK, Chang CJ, et al. Myometrial invasion in endometrial cancer: diagnostic accuracy of diffusion-weighted 3.0-T MR imaging—initial experience. *Radiology.* 2009;250:784–92.
188. Arenas Frutos FJ, Hijona Elósegui, J.J, Espejo Pérez, S., Torres Martí, J.M. Indicaciones de la resonancia magnética en el diagnóstico ginecológico. *Prog Obstet Ginecol.* 2010;53:308-14.

189. Rechichi G, Galimberti S, Signorelli M, Perego P, Valsecchi MG, Sironi S. Myometrial invasion in endometrial cancer: diagnostic performance of diffusion-weighted MR imaging at 1.5-T. *Eur Radiol.* [1]. 2010 Mar;20(3):754-62.
190. Rockall AG, Meroni R, Sohaib SA, Reynolds K, Alexander-Sefre F, Shepherd JH, et al. Evaluation of endometrial carcinoma on magnetic resonance imaging. *Int J Gynecol Cancer.* 2007 Jan-Feb;17(1):188-96.
191. McMahon CJ RN, Pedrosa I. . Lymphatic metastases from pelvic tumors: anatomic classification, characterization, and staging. *Radiology.* 2010;254:31-46.
192. Yang WT LW, Yu MY, Cheung TH, Metreweli C. . Comparison of dynamic helical CT and dynamic MR imaging in the evaluation of pelvic lymph nodes in cervical carcinoma. *AJR Am J Roentgenol.* 2000;175:759–66.
193. Losco G, Sykes P, Anderson N, Roberts H, Fulton J, Fraser H. Clinical utility of magnetic resonance imaging and the preoperative identification of low risk endometrial cancer. *Aust N Z J Obstet Gynaecol.* 2004 Oct;44(5):419-22.
194. Colombo N PE, Landoni F, et al. Endometrial cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2011;. 2011;22:35-9.
195. Sala E, Rockall, A., Kubik-Huch, R. A. Advances in magnetic resonance imaging of endometrial cancer. *Eur Radiol.* 2011 Mar;21(3):468-73.

196. Maroto Martin M. Actualización sobre el diagnóstico y tratamiento del cancer de endometrio. Servicio de Obstetricia y Ginecología Hospital Universitario Virgen de las Nieves Granada 2016.

197. Cabrita S, Rodrigues H, Abreu R, Martins M, Teixeira L, Marques C, et al. Magnetic resonance imaging in the preoperative staging of endometrial carcinoma. *Eur J Gynaecol Oncol.* 2008;29(2):135-7.

198. Fernández E, Sentís, M., Barrera, C., Gervás, C., Salvador, E., Rivero, B. Carcinoma de endometrio: valor de la estadificación prequirúrgica por resonancia magnética. *Radiología.* 2003;45(3):115-23.

199. Hricak H RL, Gherman GM, Karstaedt. MR imaging evaluation of endometrial carcinoma: results of an NCI cooperative study. *Radiology.* 1991;179:829–32.

200. Ceccaroni M, Savelli L, Bovicelli A, Alboni C, Ceccarini M, Farina A, et al. Prognostic value of pelvic lymphadenectomy in surgical treatment of apparent stage I endometrial cancer. *Anticancer Res.* 2004 May-Jun;24(3b):2073-8.

201. Look KY. Role of lymphadenectomy in management of adenocarcinoma of the endometrium. *Eur J Gynaecol Oncol.* 2004;25(5):545-51.

202. ASTEC study group KH, Swart A.M., Qian Q, Amos C, Parmar M.K. . Efficacy of systematic pelvic lymphadenectomy in endometrial cancer (MRC ASTEC trial): a randomised study. . *Lancet* 2009;373:125–36.

203. Hardesty LA, Sumkin JH, Nath ME, Edwards RP, Price FV, Chang TS, et al. Use of preoperative MR imaging in the management of endometrial carcinoma: cost analysis. *Radiology*. 2000 Apr;215(1):45-9.

204. Cade TJ, Quinn MA, McNally OM, Neesham D, Pyman J, Dobrotwir A. Predictive value of magnetic resonance imaging in assessing myometrial invasion in endometrial cancer: is radiological staging sufficient for planning conservative treatment? *Int J Gynecol Cancer*. 2010 Oct;20(7):1166-9.

205. Catálogo de Hospitales y alta tecnología de Castilla la Mancha. Consejería de Sanidad y Servicios sociales Dirección General de Calidad, Planificación, Organización e Inspección. 2014.

206. CE. M. Roc methodology in radiologic imaging. *Invest Radiol* 1986;1:720-33.

207. JA. S. Measuring the accuracy of diagnostic systems. *Science*. 1988;240:1.285-1.93.

208. Barakat RR GP, Zaino SP (2000) Corpus epithelial tumors. . Principles and practice of gynecologic oncology 3rd ed Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, pp 2000:919–59.

209. Zamani F, Goodarzi, S., Hallaji, F., Zamiri, A., Deilami, T., Malek, M., Modarress Gilani, M. Diagnostic Value of Pelvic MRI for Assessment of the Depth of Myometrial Invasion and Cervical Involvement in Endometrial Cancer: Comparison of New Versus Old FIGO Staging. *Iran J Radiol*. 2012 Nov;9(4):202-8.

210. Goodman A. Premalignant and malignant disorders of the uterine corpus. In: Decherney AH, Pernoll ML, eds. CT: Appleton & Lange, pp Current obstetric and gynecologic diagnosis and treatment, 8th ed Norwalk,. 1994:937–53.

211. Fattaneh A. Tavassoli MD, Peter Devilee, Ph.D. Pathology and Genetics of Tumours of the Breast and Female Genital Organs. Tumours of the uterine corpus. Chapter 4. World Health Organization Classification of Tumours International Agency for Research on Cancer (IARC). 2003:217-57.

212. Lien HH BV, Tropé C, Kaern J, Abeler VM. . Cancer of the endometrium: value of MR imaging in determining depth of invasion into the myometrium.. AJR Am J Roentgenol 1991;157:1221-3.

213. Chung H, Kang S, Cho J, Kim J, Park N, Song Y, et al. Accuracy of MR imaging for the prediction of myometrial invasion of endometrial carcinoma. Gynecol Oncol. 2007;104(3):654-9.

214. Tong T, Yajia, G., Huaying, W., Weijun, P. Application of 1.5 T magnetic resonance imaging in endometrial cancer. Arch Gynecol Obstet. 2012 Apr;285(4):1113-8.

215. Lin G HK, Wang JJ, Ng KK, Wai YY, Chen YT et al. Detection of lymph node metastasis in cervical and uterine cancers by diffusion-weighted magnetic resonance imaging at 3T. J Magn Reson Imaging. 2008;228:128–35.

216. Rieck GC, Bulman J, Whitaker R, Leeson SC. A retrospective review of magnetic resonance imaging in assessing the extent of myometrial infiltration for patients with endometrial carcinoma. J Obstet Gynaecol. 2005 Nov;25(8):765-8.

217. Ui Nam Ryoo CHC, Ji Yeong Yoon, Soo Kyung Noh, Heeseok Kang, Woo Young Kim, Boh Hyun Kim, Tae-Joong Kim, Jeong-Won Lee, Je-Ho Lee, Byoung-Gie Kim and Duk-Soo Bae, M. MR Imaging in Endometrial Carcinoma as a Diagnostic Tool for the Prediction of Myometrial Invasion and Lymph Node Metastasis. *Cancer Research and Treatment*. 2007;39 (4):165-70.

218. Suh DS, Kim JK, Kim KR, Kim DY, Kim JH, Kim YM, et al. Reliability of magnetic resonance imaging in assessing myometrial invasion absence in endometrial carcinoma. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2009;88(9):990-3.

219. Undurraga M, Petignat P, Pelte MF, Jacob S, Dubuisson JB, Loubeyre P. Magnetic resonance imaging to identify risk of lymph node metastasis in patients with endometrial cancer. *Int J Gynaecol Obstet*. 2009 Mar;104(3):233-5.

220. Amant F MP, Neven P, Timmerman D, Van Limbergen E, Vergote I. *Lancet*. Endometrial cancer. 2005;366:491-505.

221. Todo Y, Kato, H., Kaneuchi, M., Watari, H., Takeda, M., Sakuragi, N. Survival effect of para-aortic lymphadenectomy in endometrial cancer (SEPAL study): a retrospective cohort analysis. *Lancet*. 2010 Apr 3;375(9721):1165-72.

222. Akaeda T IK, Takayama M, Kakizaki D, Abe K Akaeda T, Isaka K, et al. Myometrial invasion and cervical invasion by endometrial carcinoma: evaluation by CO2-volumetric interpolated breathhold examination (VIBE). *J Magn Reson Imaging*. 2005;21:166-71.

223. Hans Nagar SD, H. Raymond McClelland, John Price, W. Glenn McCluggage, Arthur Grey. The diagnostic accuracy of magnetic resonance imaging in detecting cervical involvement in endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 2006;103 (2):431-4.

224. Toki T OK, Nakayama K, Oguchi O, Fujii S.. 1998;. A comparative study of pre-operative procedures to assess cervical invasion by endometrial carcinoma. *Br J Obstet Gynaecol*. 1998;105(5):512-6

225. Torralba Ramírez AE, González Bosquet, E., Callejo Olmosy, J., Lailla Vicens, J.M. Utilidad de la resonancia magnética en la estadificación prequirúrgica del cáncer de endometrio. *Clinica e Investigación en Ginecología y Obstetricia*. 2014;41:104-6.

226. Bipat S GA, van der Velden J, Zwinderman AH, Bossuyt PM, Stoker J. Computed tomography and magnetic resonance imaging in staging of uterine cervical carcinoma: a systematic review. *Gynecologic Oncology*. 2003;91:59-66.

227. Joo-Hyuk Son T-WK, Su Hyun Kim, Jiheum Paek, Suk-Joon Chang, Eun Ju Lee, Hee-Sug Ryu. Prediction of lymph node metastasis in patients with apparent early endometrial cancer. *Obstet Gynecol Science* 2015;58(5):385-390. 2015;58:385-90.

228. Zhu LR, Zhang Y, Wang XY, Liao QP. Assessment of magnetic resonance imaging in preoperative staging of endometrial carcinoma. *Beijing Da Xue Xue Bao*. 2006 Jun 18;38(3):249-51.

229. Whitten CR DN. Magnetic resonance imaging of uterine malignancies. *Top Magn Reson Imaging*. 2006;17:365-77.

230. Javitt M. MRI in staging of endometrial and cervical carcinoma. *Magn Reson Imaging*. 1987;83-92.

231. R. Y. Magnetic resonance imaging determination of myometrial invasion in endometrial carcinoma. *Gynecol Oncol*. 1989;43:94-7.

232. Creutzberg CL, vPW, Koper PCM et al. Surgery and postoperative radiotherapy versus surgery alone for patients with stage-1 endometrial carcinoma: multicentre randomised trial. *Post Operative Radiation Therapy in Endometrial Carcinoma*. *Lancet*. 2000;355:1404-11.

233. Orr JW, Jr., Holloway RW, Orr PF, Holimon JL. Surgical staging of uterine cancer: an analysis of perioperative morbidity. *Gynecol Oncol*. 1991 Sep;42(3):209-16.

234. Mariani A, WM, Keeney GL, Haddock MG, Calori G, Podratz KC. Low-risk corpus cancer: is lymphadenectomy or radiotherapy necessary? . *Am J Obstet Gynecol* 2000;18:1506-19.

235. Sykes P, Nam S, Wynne C, Anderson N, North J, Hunter L, et al. The pre-operative identification of low-risk endometrial cancer: an audit of women treated in the South Island of New Zealand 1998-2000. *Aust N Z J Obstet Gynaecol*. 2002 Oct;42(4):387-90.

236. Utsunomiya D, Notsute S, Hayashida Y, Lwakatara F, Katabuchi H, Okamura H, et al. Endometrial carcinoma in adenomyosis: assessment of myometrial invasion on T2-weighted spin-echo and gadolinium-enhanced T1-weighted images. *AJR Am J Roentgenol*. 2004 Feb;182(2):399-404.

237. Todo Y, Sakuragi N, Nishida R, Yamada T, Ebina Y, Yamamoto R, et al. Combined use of magnetic resonance imaging, CA 125 assay, histologic type, and histologic grade in the prediction of lymph node metastasis in endometrial carcinoma. *Am J Obstet Gynecol.* 2003 May;188(5):1265-72.

238. Sanjuan A CT, Pahisa J, Escaramí's G, Ordi J, Ayuso JR et al. Preoperative and intraoperative assessment of myometrial invasion and histological grade in endometrial cancer: role of magnetic resonance imaging and frozen section. *Int J Gynecol Cancer Research and Treatment.* 2006;16:385–90.

239. Torricelli P FS, Fiocchi F, Ligabue G, Jasonni VM, Di, Monte I et al 3-T MRI in the preoperative evaluation of depth of myometrial infiltration in endometrial cancer. . *AJR Am J Roentgenol.* 2008;190 (2):489–95.