

TESIS DOCTORAL

Universidad de Cantabria

Departamento de Ciencias Médicas y Quirúrgicas



**RESONANCIA MAGNÉTICA NUCLEAR Y
MARCADORES MOLECULARES EN EL
ESTUDIO PREQUIRÚRGICO DE
PACIENTES CON CARCINOMA DE
ENDOMETRIO. CORRELACIÓN CON EL
ESTADIO QUIRÚRGICO FINAL.**

Doctoranda: Ana Belén Muñoz Menéndez

Directores: José Schneider Fontán

Irene González-Rodilla Gutiérrez

Quisiera agradecer a mi familia que siempre me haya apoyado tanto en lo profesional como en lo personal, sin ellos nunca hubiera podido llegar a donde estoy ni ser la persona que soy. Os debo mucho.

A Javi, por ser la luz de mi vida y por hacer que, desde que le conocí, no haya dejado de sonreír ni un solo día.

ÍNDICE:

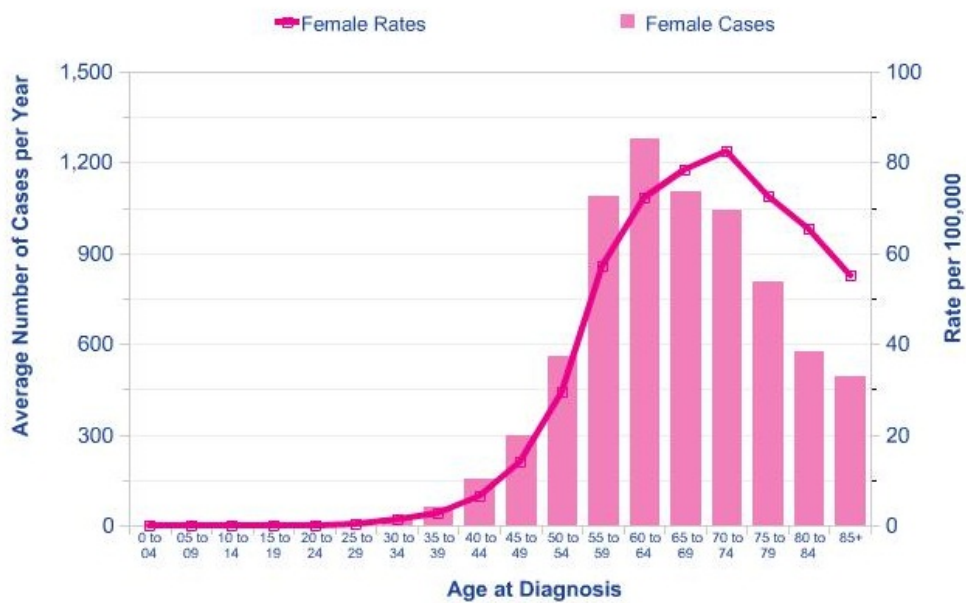
• Introducción:	11
▪ Epidemiología	11
▪ Factores de riesgo	15
▪ Histología	23
▪ Clínica	29
▪ Diagnóstico	33
▪ Cribado	39
▪ Factores pronósticos	43
▪ Estadíaaje	47
o Ecografía	55
o Tomografía Axial Computerizada	63
o Tomografía por Emisión de Positrones	67
o Resonancia Magnética Nuclear	71
• Objetivos	91
• Material y métodos	93
• Resultados	101
• Discusión	111
• Conclusiones	117
• Bibliografía	119

INTRODUCCIÓN

EPIDEMIOLOGÍA

El cáncer de endometrio es la patología maligna ginecológica más frecuente en Europa y Norteamérica, actualmente, llegando a causar en la Europa occidental entre

un 1 y un 2% de las muertes causadas por cáncer. Se trata de una patología fundamentalmente postmenopáusica, apareciendo en el 93% de los casos en mujeres de más de 50 años de edad, para, posteriormente, descender su incidencia a partir de los 75 años, como se puede observar en la siguiente gráfica (Cancer Research UK, 2005).



En Estados Unidos, el año pasado supuso un 6% de los cánceres de nueva aparición en mujeres, con 46.470 casos, siendo el cuarto cáncer más frecuente de nueva aparición en mujeres, y causando un 3% de las muertes por cáncer, con 8.120 muertes (Siegel R et al., 2011). En Reino Unido, supuso en 2009 un 2% de las muertes por cáncer (1.732 mujeres), con 7.703 mujeres diagnosticadas en ese país durante el año 2008 (Cancer Research UK, 2005).

Females



Breast	230,480	30%
Lung & bronchus	106,070	14%
Colon & rectum	69,360	9%
Uterine corpus	46,470	6%
Thyroid	36,550	5%
Non-Hodgkin lymphoma	30,300	4%
Melanoma of the skin	30,220	4%
Kidney & renal pelvis	23,800	3%
Ovary	21,990	3%
Pancreas	21,980	3%
All Sites	774,370	100%

Siegel R et al., 2011. Nuevos casos de cáncer en EEUU en el año 2011.

Females



Lung & bronchus	71,340	26%
Breast	39,520	15%
Colon & rectum	24,130	9%
Pancreas	18,300	7%
Ovary	15,460	6%
Non-Hodgkin lymphoma	9,570	4%
Leukemia	9,040	3%
Uterine Corpus	8,120	3%
Liver & intrahepatic bile duct	6,330	2%
Brain & other nervous system	5,670	2%
All Sites	271,520	100%

Siegel R et al., 2011. Número de muertes en el año 2011 en EEUU.

Dentro de Europa, las tasas más altas de incidencia de cáncer de endometrio las encontramos en la República Checa o Eslovaquia (más de 24/100.000 mujeres), y las más bajas, en Rumanía, Grecia o Portugal (alrededor de 10/100.000 mujeres). En cuanto a la mortalidad, Malta es el país con la más alta, de 6.4/100.000 mujeres.

El 75% de las mujeres que reciben este diagnóstico lo hacen en el momento en que la enfermedad aún está confinada al interior del útero, ya que es una patología que, como veremos en la clínica, se detecta fundamentalmente por el sangrado vaginal anómalo, que suele aparecer en estadios tempranos (Plataniotis G et al., 2010). El diagnóstico en Estados Unidos es más temprano en raza blanca que en afroamericanos, apareciendo, en un 15% de éstos, metástasis en el momento del diagnóstico, frente al 7% de los casos en raza blanca, y sólo en un 53% de los casos en afroamericanos localizado en el útero, frente al 70% en raza blanca (Siegel R et al., 2011).

Con respecto a la supervivencia, influyen tanto el estadio al momento del diagnóstico como el grado histológico. Así, la supervivencia a 5 años para un estadio I es del 85%, mientras que para un estadio IV es sólo del 25%. Y, por otra parte, la supervivencia para un tumor grado 1 en estadio IC es del 81%, mientras que, si fuera un grado 3 con el mismo estadio, sería únicamente del 43% (Amant F et al., 2005).

En Europa, más de 1 de cada 20 cánceres en mujeres son de endometrio. En los países del norte y el oeste del continente, en mujeres postmenopáusicas, se ha observado un aumento de la incidencia en los últimos años, con las únicas excepciones de Dinamarca, Francia y Suiza, en donde han disminuido los casos en

estas mujeres. En las mujeres pre o perimenopáusicas, en la mayoría de países, hay un descenso significativo de las tasas de aparición de carcinoma, probablemente influido por el uso de anticonceptivos orales combinados. Sin embargo, en los países del sur y el este de Europa, con independencia de la edad de aparición de la menopausia, se observa un aumento de las tasas, especialmente en Eslovaquia y Eslovenia (Bray F et al., 2005).

En Asia, la mayor incidencia de cáncer de endometrio la encontramos en Hong Kong, si bien en todos los países hay un aumento significativo de esta patología (Higashi T et al., 2009). Sin embargo, las tasas son menores que en Europa y en Estados Unidos, exceptuando la población china y la coreana (Qiu D et al., 2007).

Centrándonos en España, entre 2003 y 2007 se produjeron 4.239 muertes por cáncer de endometrio, suponiendo un 2.34% del total de las muertes por cáncer durante ese periodo en el país (Cabanés A et al., 2010).

FACTORES DE RIESGO

El cáncer de endometrio es una patología relacionada directamente con los niveles hormonales, en concreto con unos niveles elevados de estrógenos, ya sea por causa exógena o endógena, o por un manejo inadecuado de los progestágenos. Con esto, como veremos más adelante, sólo podríamos explicar los cánceres de endometrio tipo I, que suponen el 80% del total, ya que el tipo II no tiene relación con los niveles hormonales.

Centrándonos en lo que sí podemos relacionar, las causas exógenas fundamentalmente serían la administración de terapia estrogénica o con tamoxifeno, y las endógenas serían, por ejemplo, la obesidad, los ciclos anovulatorios o los tumores secretores de estrógenos.

En el caso de los estrógenos exógenos, la administración de estos en terapia única, sin asociar progestágenos, aumenta los casos de hiperplasia endometrial y de carcinoma, siendo la probabilidad de desarrollar esta última tiempo y dosis-dependiente (Weiderpass E et al., 1999; Chu J et al., 1982). De hecho, al año de iniciar la terapia se observa hiperplasia entre el 20 y el 50% de las mujeres que reciben este tratamiento (Woodruff JD et al., 1994). En el caso de administrar estrógenos aislados, el riesgo de neoplasia endometrial se multiplica por dos o, incluso, por tres, mientras que al asociar progestágenos, el riesgo disminuye, o bien se retrasa la aparición de la neoplasia (Persson I et al., 1989). Para que este efecto se observe, es necesario administrar los progestágenos de forma continua, ya que su uso en ciclos no ha demostrado disminuir el riesgo (Weiderpass E et al., 1999). Si el riesgo absoluto de desarrollar cáncer de endometrio es de 1 de cada 1000 mujeres, entre las

que toman terapia con estrógenos sin progestágenos asociados asciende a 1 de cada 100 mujeres (Henderson BE et al., 1989). Sin embargo, se ha demostrado que los tumores que aparecen debido al tratamiento estrogénico son menos agresivos que otros, ya que su supervivencia es mayor que en el resto de casos (Chu J et al., 1982).

En el caso del tratamiento con tamoxifeno, el riesgo de aparición de cáncer de endometrio aumenta con la duración del tratamiento, y va disminuyendo progresivamente desde el momento en que se detiene la administración del mismo (Cuzick J et al., 2007). Así, en mujeres con tamoxifeno durante más de 5 años el riesgo de desarrollar patología endometrial se ve aumentado, e, incluso, al finalizar el tratamiento, debería vigilarse el endometrio de estas pacientes durante un mínimo de 5 años (Swerdlow AJ et al., 2005). No se considera justificado realizar un cribado de cáncer de endometrio en las mujeres en tratamiento con tamoxifeno, ya que la ecografía sistemática suele observar aumentos del grosor endometrial que no tienen significación posterior debido a este tratamiento (Fung MF et al., 2003; Cecchini S et al., 1996), y lo único que se consigue es un aumento de la morbilidad iatrogénica. Además, en la mayoría de los casos, el sangrado asociado a tratamiento con tamoxifeno resultó ser debido a pólipos endometriales (Cohen I et al., 2004). En cambio, parece estar más justificada una buena anamnesis para el control de aquellas mujeres que hayan presentado sangrados vaginales durante el tratamiento. Además de esto, el American College recomienda limitar el uso de tamoxifeno a 5 años de tratamiento, ya que no ha demostrado tener beneficio más allá de ese tiempo (ACOG, 2006), pero queda claro que durante esos 5 primeros años del tratamiento, el beneficio frente al cáncer de mama supera ampliamente al riesgo de cáncer de endometrio (Swerdlow AJ et al., 2005).

Con respecto a los estrógenos endógenos, son múltiples los factores que influyen en su aumento y, por lo tanto, en la posible aparición de cáncer de endometrio. Nos centraremos en factores como la edad, la obesidad, la paridad, la menarquia, la menopausia, la anovulación crónica, la predisposición genética, la diabetes, la hipertensión, o la dieta.

- **Edad**: el 75% de los casos aparecen en mujeres postmenopáusicas, con una edad media de aparición de 60 años. Sólo el 25% aparece en mujeres premenopáusicas, siendo únicamente un 5-10% en mujeres menores de 40 años (Gallup DG et al., 1984).
- **Obesidad**: un aumento del índice de masa corporal de 5 kg/m² produce una elevación significativa del riesgo de padecer cáncer de endometrio (Renehan AG et al., 2008). Esto podía ser explicado por el hecho de que sus niveles de estrógenos están aumentados debido a que la transformación de androstendiona a estrona y la aromatización de los estrógenos a estradiol ocurren en el tejido adiposo. Además de esto, pueden sumarse otros factores habituales en las mujeres obesas, como la anovulación o la resistencia a la insulina.
- **Paridad**: el riesgo de cáncer endometrial está relacionado inversamente con la paridad. McPherson CP et al., en 1996, demostraron en un estudio que las mujeres que habían estado embarazadas al menos una vez tenían la mitad del riesgo de desarrollar un cáncer de endometrio que aquellas que nunca habían estado embarazadas. Además, observaron que la edad del primer embarazo

no influía en la aparición de esta patología, y encontraron una interesante relación entre el riesgo de carcinoma y el hecho de que la última gestación de esas pacientes finalizara en un aborto espontáneo. Sin embargo, Løchen ML et al., en 1997, concluyeron que posponer la primera gestación, junto con la alta paridad, hacía disminuir el riesgo de cáncer endometrial. Pese a estas diferencias, el papel protector del embarazo frente a esta patología ha quedado ampliamente demostrado (Parazzini F et al., 1998). Esto podría ser debido a que, en las nuligestas, es más habitual que se hayan producido ciclos anovulatorios en mujeres no fértiles.

- **Menarquia:** la menarquia temprana es un factor de riesgo para cáncer endometrial. En mujeres con menarquia antes de los 12 años, el riesgo es 2.4 veces mayor que en las que tienen su primera menstruación a los 15 años o después (Brinton LA et al., 1992).

- **Menopausia:** la menopausia tardía también es un factor de riesgo. Se cree que es debido al estímulo prolongado de los estrógenos sin asociar a progestágenos.

- **Anovulación crónica:** los ciclos anovulatorios se relacionan con un nivel adecuado de estrógenos que no obtienen una respuesta progestágena adecuada, por lo que el endometrio recibe una constante activación que puede llevar a la hiperplasia endometrial o al carcinoma.

- **Predisposición genética:** en ciertas familias se presenta una tendencia a la aparición de cáncer de endometrio, especialmente entre familiares de primer grado (Ollikainen M et al., 2005). Así, el 5% de las mujeres con esta patología presentan antecedentes familiares (Gruber SB et al., 1996). Podemos dividir esta relación genética en tres grupos fundamentales:
 - o **Síndrome de Lynch:** en mujeres con esta patología, el riesgo de padecer cáncer de endometrio aumenta, de un 3% que es el riesgo para cualquier mujer, hasta ser de un 27 a un 71%, según el tipo de mutación, a lo largo de toda su vida (Koornstra JJ et al., 2009; Barrow E et al., 2009). Además, en ellas también disminuye la edad media de aparición de la patología, siendo entre los 46 y los 54 años, más precoz que la media de 60 años de la población general (Schmeler KM et al., 2006; Hampel H et al., 2006).
 - o **Cáncer de mama:** en este caso, la relación podría ser debida a que ambas patologías comparten factores de riesgo, como la obesidad o la nuliparidad. En los casos asociados, se ha observado que es más frecuente que se trate de un carcinoma seroso que endometriode (Gehrig PA et al., 2004).
 - o **Mutaciones de BRCA:** aún está en estudio la posible relación entre el BRCA1 y el cáncer de endometrio, si bien se ha observado un discreto aumento de los casos de esta patología en las pacientes con dicha mutación (Thompson D et al., 2002), pero en estudios retrospectivos no siempre se ha encontrado relación (Levine DA et al., 2001); incluso, en algunos estudios, se ha observado que el riesgo sólo aumentaba en mujeres con la mutación que, además, recibían tratamiento con tamoxifeno (Beiner ME et al., 2007).

De cualquier modo, es una relación que aún requiere de estudios que puedan avalarla o desmentirla finalmente.

- **Diabetes:** aún se encuentra en estudio, pero parece que, dejando de lado factores como la obesidad, otros datos como la dieta rica en carbohidratos con hiperinsulinemia, la resistencia a la insulina y los niveles elevados de IGF (Insulin-Like Growth Factor), hacen aumentar el riesgo de desarrollar un cáncer de endometrio. Lo que sí está demostrado es que el riesgo es mayor en pacientes con Diabetes tipo 2 que en los de tipo 1 (Lindemann K et al., 2008; Shoff SM et al., 1998; Soliman PT et al., 2006; Giovannucci E, 2003).

- **Hipertensión arterial:** al igual que en el caso de la diabetes, el aumento del riesgo, en parte, parece debido a factores concomitantes, si bien se han observado también efectos independientes. (Weiderpass E et al., 2000; Soler M et al., 1999; Lucenteforte E et al., 2007).

- **Dieta:** existen muchos datos contradictorios sobre esta relación, que aún está en estudio. En ciertos estudios parece haberse observado una relación inversamente proporcional entre el consumo, por ejemplo, de té verde o de café, y la aparición de cáncer de endometrio, sin haber muchos más resultados de interés con respecto a la alimentación.

Del mismo modo que se observan todos estos factores de riesgo, hay varios factores que han demostrado ser protectores contra esta enfermedad, y son los que comentamos a continuación:

- **Anticonceptivos hormonales:** su efecto protector se debe a la fase en la que se utilizan progestágenos, ya que inhiben la proliferación endometrial. Estos datos se han obtenido en relación con los anticonceptivos orales con estrógeno y progesterona, no existiendo datos sobre el mismo tipo de anticoncepción administrada por medio de parches o anillos, y se observa más marcadamente en las mujeres que han utilizado este tratamiento a largo plazo (Weiderpass E et al., 1999). El riesgo de cáncer endometrial puede disminuir entre un 50 y un 80%, y se mantiene este efecto protector durante al menos 15 años tras el cese del tratamiento (JAMA 1987).
- **Progesterona en mujeres postmenopáusicas:** el uso de progesterona en la terapia sustitutiva en mujeres postmenopáusicas ha demostrado disminuir el riesgo de cáncer de endometrio (Doherty JA et al., 2008). Este efecto se observa tanto en el caso de utilizar progesterona diaria, como en los ciclos de, como mínimo, 12 días al mes (Weiderpass E et al., 1999; JAMA 1996). En cambio, si se utiliza en regímenes de menos de 12 días, no resulta tan importante la protección frente a patología endometrial.

- **Tabaco:** fumar ha demostrado disminuir el riesgo de cáncer de endometrio, únicamente en las mujeres postmenopáusicas (Doherty JA et al., 2008), pero, obviamente, sus riesgos superan ampliamente a los posibles beneficios, por lo que nunca puede ser recomendado como factor protector frente al cáncer de endometrio.
- **Actividad física:** no queda clara su relación, pero en algunos estudios se ha comprobado que tiene efectos beneficiosos frente al carcinoma endometrial, tales como la disminución de la grasa corporal, el mejor funcionamiento del sistema inmunológico o la adecuada secreción de hormonas sexuales y metabólicas (Friedenreich C et al., 2007).

HISTOLOGÍA

El carcinoma de endometrio es una patología que se divide claramente en dos subtipos, no sólo por su histología, sino también por su pronóstico y tratamiento (Bokhman JV, 1983; Slomovitz BM et al., 2003).

- **Tipo I**: endometrioides, asociados a la exposición crónica a estrógenos sin progesterona, y, generalmente precedidos por patología premaligna (hiperplasia). Supone el 80% de los carcinomas de endometrio.
- **Tipo II**: no endometriode (suele ser de tipo seroso o células claras), sin relación con la exposición a estrógenos, sin relación con patologías premalignas, agresivo y con mal pronóstico.

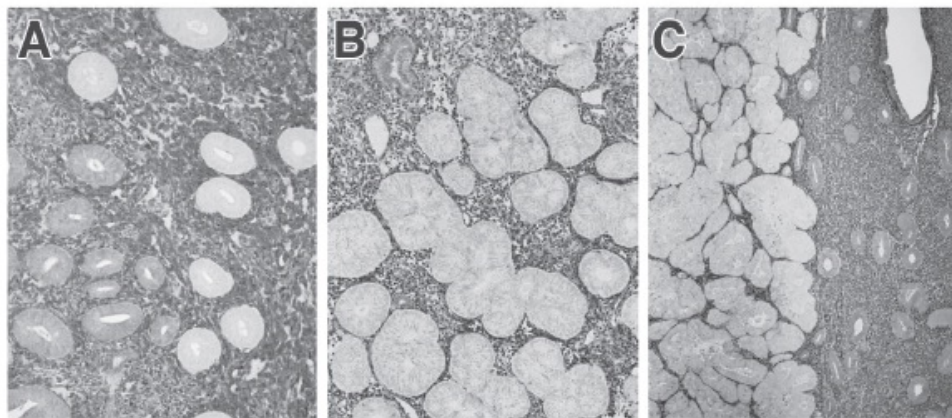
A continuación, pasaremos a analizarlos en profundidad por separado.

Cáncer de endometrio tipo I

Representa el 80% de los casos de esta patología, y suele estar bien diferenciado (es decir, consiste, generalmente, en una proliferación de glándulas sin participación del estroma). Se divide en tres grados histológicos en función del crecimiento sólido que presente. Así, en el grado 1 (bien diferenciado), el crecimiento no glandular sería de menos del 5% del tumor; en el grado 2 (moderadamente

diferenciado), sería entre un 6 y un 50% de crecimiento sólido; y, en el grado 3 (poco diferenciado), sería mayor del 50%.

En cuanto a la patogénesis, este subtipo parece estar influenciado tanto por factores hormonales como genéticos. Así, la expresión de ciertos genes hace que el endometrio, en lugar de secretor, tienda a ser proliferativo, y esto podría ser lo que explique el efecto protector de los progestágenos. Por ejemplo, la pérdida de la función de PTEN, ya sea por mutación o por delección, conlleva un aumento del riesgo de aparición de cáncer endometrial, como ya demostraron Mutter GL et al. (2000), cuando compararon endometrio normal, precanceroso o canceroso y hallaron una mutación de PTEN del 0% en los normales, del 55% en las precancerosas y del 83% en los cánceres de endometrio.



Hecht JL et al., 2006. Pérdida de expresión de PTEN por inmunohistoquímica en
A)Endometrio normal B)Lesión precancerosa y C)Carcinoma endometrial.

Además, observaron un descenso de la expresión de proteína PTEN en los endometrios de pacientes que recibían tratamiento con estrógenos pero no con

progestágenos, efecto que aumentaba a medida que aumenta la edad de la paciente (Mutter GL et al., 2001). En un estudio de Bussaglia E et al (2000), observaron mutaciones de PTEN en el 51.5% de los casos de carcinoma endometrioide, frente a un 0% en los no endometrioides.

También influye, en alrededor del 20% de los casos de carcinoma endometrioide, la conocida como MSI (inestabilidad de microsatélites), que consiste en una propensión a desarrollar cambios en el número de repeticiones de estas secuencias genómicas repetitivas en la replicación celular, lo que implica, a su vez, una inactivación de las proteínas MSH-1, MSH-2 y MSH-6 (fundamentalmente, la primera), necesarias para la reparación del ADN (Hecht JL et al., 2006).

Cáncer de endometrio tipo II:

Puede ser fundamentalmente de dos tipos: papilar seroso o de células claras. El primero representa entre el 1 y el 5% de los casos de cáncer endometrial, mientras que el segundo aparece en entre un 5 y un 10% de los casos. Son tumores mucho más agresivos, con invasión miometrial habitualmente y permeación vascular en muchas ocasiones. Se consideran de alto grado y tienen mal pronóstico (Boruta DM 2nd et al., 2004).

Con respecto a la patogénesis, en los carcinomas de endometrio tipo II es más frecuente que aparezcan mutaciones en p53 o sobreexpresión de HER2/neu (Amant F et al., 2005; Hecht JL et al., 2006).

En el papilar seroso, la aparición de la lesión se produce, generalmente, a partir de atrofia y no de una lesión premaligna como una hiperplasia. Se asocia a una acumulación anormal de proteína p53 en un 90% de los casos de carcinoma papilar seroso, algo que no ocurre en los endometrioides. No se conoce un factor de riesgo claro para el carcinoma seroso salvo la edad, apareciendo generalmente en mayores de 60 años (Sherman ME, 2000).

Por otra parte, en el carcinoma de células claras, existe muy poca información acerca de posibles precursores de la aparición de esta lesión, a diferencia del carcinoma endometrioide o el papilar seroso. Fadare O et al. (2006) demostraron en un estudio la aparición de ciertos cambios celulares atípicos en carcinomas de células claras e, incluso, en carcinomas endometrioides con cierto componente de células claras. Estos cambios presentaban una elevada frecuencia de aparición en este tipo de carcinoma, y, con la coexistencia de zonas benignas junto con esas lesiones, llegaron a la hipótesis de que éstas podrían servir como imágenes histológicas clave para un diagnóstico precoz, dato que aún se encuentra en estudio. Zorn KK et al. (2005) intentaron vislumbrar si hay algún tipo de influencia en la aparición del carcinoma de células claras en función de la expresión genética, y encontraron que existía un patrón genético similar en pacientes con carcinoma de células claras independientemente del órgano en que apareciera, no consiguiendo encontrar diferencias significativas entre la expresión de genes del carcinoma renal y el carcinoma endometrial. La expresión de estos genes explicaría el lento crecimiento de estos tumores y su resistencia a quimioterapia, ya que se observó que los genes implicados son los encargados de incrementar las señales de apoptosis, inhibir la proliferación celular y aumentar la resistencia a los agentes quimioterápicos. Por tanto,

llegaron a la conclusión de que, en el tratamiento de estos tumores, es más importante incidir en el subtipo histológico de células claras que en la localización del tumor.

Por lo tanto, y a manera de resumen, las fundamentales diferencias entre ambos subtipos son las siguientes: (Lax SF, 2004)

- Los tipo II aparecen en mujeres mayores, no obesas y con, al menos, un parto. Por el contrario, los de tipo I se diagnostican, generalmente, en mujeres más jóvenes, obesas y nulíparas. (Wilson TO et al., 1990; Abeler VM et al., 1991) Además, los tipo II son más frecuentes en mujeres afroamericanas.
- En los tipo I existe una lesión precursora, la hiperplasia con atipias, que degenera en un cáncer por el efecto de los estrógenos, no ocurriendo así en los tipo II.
- Generalmente, los de tipo I son bien diferenciados, mientras que los de tipo II se consideran siempre de alto grado.
- Los tipo II tienden a infiltrar y diseminarse en mayor medida que los tipo I, por lo que su pronóstico es peor (Slomovitz BM et al., 2003; Christopherson WM et al., 1982).
- En los tipo I es frecuente encontrar una asociación con mutaciones de PTEN o K-ras, además de inestabilidad de microsatélites, mientras que resulta poco frecuente en los tipo II, que suelen asociarse más a mutaciones de p53 y sobreexpresión de HER2/neu.

CLÍNICA:

El signo principal de sospecha de cáncer de endometrio es la aparición de un sangrado genital anómalo, especialmente en mujeres postmenopáusicas o con factores de riesgo asociados. Este sangrado aparece, al menos, en el 90% de las mujeres con carcinoma de endometrio (Buchanan EM et al., 2009).

Por ello, debe procederse al estudio en caso de sangrado o flujo rosado en la postmenopausia, ya que, aproximadamente, un 10% de esos casos se asocian a cáncer de endometrio, con cifras que llegan, en algunos estudios, hasta el 25% de los sangrados, dependiendo de los factores de riesgo (Karlsson B et al., 1995). Es importante conocer que la cantidad de sangrado no implica mayor riesgo de cáncer; es más, incluso unas gotas de sangrado en una mujer postmenopáusica justifica realizar un estudio en profundidad (Plataniotis G et al., 2010).

En mujeres postmenopáusicas, la causa más común del sangrado es la atrofia vaginal o del endometrio (Iatrakis G et al., 1997), siendo, en los años iniciales de la menopausia, más frecuente por hiperplasia endometrial, pólipos o miomas submucosos. Todas estas son causas fácilmente diferenciables con unas técnicas diagnósticas sencillas, reproducibles y disponibles para todos los profesionales, que analizaremos posteriormente.

La aparición de sangrado varía su frecuencia en función del tiempo de menopausia, siendo mayor en el primer año de la misma, y disminuyendo progresivamente a medida que nos alejamos de dicha edad (Astrup K et al., 2004).

En cambio, en las mujeres premenopáusicas, las causas que pueden influir en un sangrado anómalo son múltiples, desde el embarazo a los problemas ovulatorios, pasando por problemas de coagulación o tratamientos farmacológicos, siendo poco frecuente que este sangrado sea debido a un cáncer, lo que no significa que no deba ser una alternativa a tener en cuenta dentro del estudio de esa paciente.

También deben estudiarse las pérdidas intermenstruales en la perimenopausia, o las menstruaciones anómalas o abundantes en esta misma etapa, especialmente si se trata de mujeres con factores de riesgo.

En ocasiones, aparece dolor pélvico, pero suele ser una manifestación propia de estadios avanzados, por lo que la exploración física ginecológica será básica para el diagnóstico en estos casos.

Por último, la secreción purulenta o la aparición de piometra en mujeres de edad avanzada es otro signo menos frecuente pero también relacionado con esta patología.

Centrándonos en las causas de sangrado en mujeres postmenopáusicas, pasaremos a analizar una a una las más frecuentes (Karlsson B et al., 1995):

- **Atrofia:** la disminución de los estrógenos provoca atrofia del endometrio, y la cavidad pasa a colapsarse, por lo que, debido a la fricción entre ambas capas, es frecuente que se produzcan pequeños sangrados por microerosiones. Además, debido a la atrofia vaginal, los vasos aparecen más superficiales y pueden sangrar. Esto justifica hasta el 60% de los sangrados en la postmenopausia.
- **Pólipos:** suelen causar sangrados en peri y postmenopáusicas en años iniciales. Son el motivo del 12% de los sangrados postmenopáusicos.
- **Cáncer:** el más frecuente, por encima de los 45 años, el endometrial. También producen sangrado el cáncer de ovario, de cérvix, de trompa, de vulva (en estadios avanzados), los sarcomas uterinos y el coriocarcinoma.
- **Hiperplasia endometrial:** debe estudiarse en profundidad la aparición de hiperplasia en mujeres postmenopáusicas, puesto que, dada la disminución de los estrógenos, es necesario hallar la causa de ese crecimiento. Es la causa del 9% de los sangrados postmenopáusicos.

- **Tratamientos hormonales:** el uso de estrógenos puede provocar sangrados dependiendo del tipo de tratamiento empleado, llegando a provocar el 7% de los sangrados en mujeres postmenopáusicas.
- **Miomas:** son poco frecuentes en mujeres postmenopáusicas (10 veces menos que en premenopáusicas); por lo tanto, no se puede descartar que un supuesto mioma sintomático en la postmenopausia sea un sarcoma.
- **Adenomiosis:** en postmenopáusicas, solamente puede ser causa de sangrado con tratamiento hormonal concomitante.
- **Órganos vecinos:** en ocasiones, lo que se sospecha como sangrado vaginal se demuestra que es un sangrado digestivo o de vías urinarias.
- **Postradiación:** se puede producir sangrado vaginal, incluso a largo plazo, tras tratamiento radioterápico.
- **Tratamiento anticoagulante:** un mal control de la terapia puede provocar sangrado vaginal.

- **Infección**: es una causa rara, pero la endometritis puede producir sangrados en mujeres postmenopáusicas.

DIAGNÓSTICO

En primer lugar, es fundamental una buena anamnesis para identificar factores de riesgo, y una exploración física exhaustiva para valorar el estado general de la paciente, la vía de abordaje y el grado de infiltración valorable por exploración ginecológica (parametrios, cérvix).

La exploración física nos aporta datos fundamentales, como la zona del sangrado (vaginal, rectal, uretral, vulvar, cervical...), el origen (úlceras, laceraciones, masas...), el tamaño y consistencia del útero (lo que podría orientar hacia miomas, adenomiosis, embarazo...), o la presencia de dolor, que orientaría hacia una infección.

También es aconsejable la realización de una citología, si la paciente no tiene una toma reciente, por una parte para descartar patología cervical, pero contando, además, con la posibilidad de obtener información sobre posibles células endometriales patológicas. Así, la aparición de células glandulares atípicas nos tiene que hacer sospechar posibles lesiones premalignas o malignas en cérvix, útero o, incluso, con escasa frecuencia, ovario. En el mismo resultado de la citología, en ocasiones, es posible especificar el tipo de células que se observan, con lo que conseguimos una orientación hacia el posible foco de las atipias y podremos determinar mejor el tipo de prueba diagnóstica a realizar (colposcopia y toma de biopsias si se trata de células cervicales, biopsia endometrial o legrado si son células endometriales...).

El estudio del sangrado incluye varios métodos, algunos de ellos, invasivos, como la toma de biopsias, el legrado o la histeroscopia; y, otros, no invasivos, como la ecografía. Estos estudios son necesarios en los siguientes casos:

- Mujeres con más de 40 años y sangrado anormal.
- Mujeres de menos de 40 años con sangrado anormal y factores de riesgo.
- Mujeres que no responden al tratamiento para un sangrado anormal.
- Mujeres que reciben tratamiento estrogénico sustitutivo.
- Atipia de células glandulares en una citología.
- Presencia de células endometriales en una citología de una mujer de más de 40 años.
- Mujeres con cáncer colorrectal hereditario no polipósico.

La base del diagnóstico en los sangrados es la biopsia endometrial, por encima del legrado (Grimes DA, 1982; Silver MM et al., 1991), ya que es un método barato que se puede llevar a cabo en la consulta, sin anestesia, sin dilatación cervical, que es bien tolerado por la paciente, y que ofrece un diagnóstico fiable, aunque, en ocasiones, aparecen falsos negativos, si la afectación endometrial es menor del 50%. Es por esto por lo que, si una mujer presenta un sangrado anómalo con biopsia endometrial normal, y el sangrado persiste, es necesario continuar con los estudios para descartar que pueda haber un cáncer en una pequeña extensión del endometrio, por ejemplo, en un pólipo (Guido RS et al., 1995; Clark TJ et al., 2001).

En ciertos casos, es preferible realizar un legrado para tomar una muestra más representativa, cuando el resultado de la biopsia no es concluyente, o cuando no se puede tomar una biopsia en consulta por estenosis del canal, o por ansiedad de la paciente. Los riesgos son mayores, ya que la principal complicación es la perforación uterina, y requiere, además, de una anestesia general.

Otra opción es la histeroscopia, de utilidad porque permite obtener una imagen directa del endometrio, que, en ocasiones, ya es diagnóstica de por sí, además de permitir seleccionar la zona de la que es preferible tomar una biopsia, por resultar más sospechosa que otras, a diferencia del legrado, en donde tomamos muestras a ciegas (Epstein E et al., 2001; Gimpelson RJ et al., 1988).

Con respecto a los métodos no invasivos, en lo referido al diagnóstico por imagen del cáncer de endometrio, desde hace años se están llevando a cabo estudios para demostrar cuál es la prueba más sensible a la hora de determinar el grado de infiltración, puesto que esta información prequirúrgica es útil para esclarecer, tanto el tratamiento quirúrgico más adecuado, como para poder diseñar campos radioterápicos.

Los estudios fundamentalmente se centran en la ecografía, la resonancia magnética nuclear (RMN), la tomografía axial computerizada (TAC) y la tomografía por emisión de positrones (PET).

Como primera prueba de imagen, de elección, se recomienda la realización de una ecografía transvaginal o transrectal, fundamentalmente para descartar patología

orgánica (miomas, pólipos) y realizar una medición del grosor endometrial (Robertson G, 2003), considerándose claramente patológico a partir de 5 mm en mujeres postmenopáusicas (Leone MM et al., 2010). De esta manera, se puede descartar patología en mujeres con sangrado debido a atrofia endometrial, que es lo más frecuente en mujeres postmenopáusicas. En caso de patología, se valorarán el tamaño tumoral, el nivel de infiltración miometrial y del estroma cervical, y los anejos. No se recomienda la realización de ecografía en mujeres asintomáticas.

La TAC abdominopélvico no es útil para valorar el grado de infiltración miometrial, pero sí para valorar enfermedad extrapélvica (retroperitoneal, visceral y peritoneal) (Javitt MC et al., 1987). Se recomienda en el cáncer de endometrio tipo 1 si hay sospecha clínica de estadíos avanzados, y en el tipo 2 en todos los casos.

La Resonancia Magnética es utilizada para valorar la infiltración miometrial y cervical en estadíos iniciales, y se recomienda su realización especialmente en mujeres inoperables, tanto para valorar el estadío como para adecuar los campos de radioterapia (Taïeb S et al., 2002). Existen dudas acerca de la validez de la información que aporta sobre el grado de infiltración, aunque, en general, se acepta que se trata de un buen método para una valoración somera del mismo, siendo útil, por tanto, para decidir la agresividad del tratamiento quirúrgico (Hardesty LA et al., 2000). Pero, al mismo tiempo, se presentan dudas sobre su uso debido al elevado número de falsos positivos encontrados en algunas series, además de la escasa fiabilidad a la hora de valorar la afectación ganglionar (Javitt MC et al., 1987). Ha quedado ampliamente demostrado que el uso de contraste mejora la eficacia de la prueba, siendo aconsejable en este tipo de estudios (Kinkel K et al., 1999).

No se recomienda la realización del PET-TC como estudio primario de extensión, pero sí se considera de utilidad en el control posterior y en la decisión del tratamiento de la recidiva. Es capaz de detectar ganglios afectados incluso siendo de tamaño normal (Pandit-Taskar N, 2005), por lo que aporta información temprana de la afectación de los mismos, que tardarían en ser detectados por otros métodos de imagen, como la tomografía axial computerizada.

Esta información acerca de los estudios de imagen será ampliada con posterioridad, en la sección de estadiaje.

CRIBADO

Actualmente, el cribado del cáncer de endometrio no está aceptado en la población general, ya que se trata de una enfermedad que da síntomas ya desde los estadios iniciales, y que, aunque no fuera así, no existe una prueba que sea barata, fiable y no invasiva.

Así, la citología no es suficiente para el diagnóstico ya que tiene una sensibilidad demasiado baja, del 40 al 55% (Gu M et al., 2001), y la biopsia endometrial no podría usarse como screening dado que es una prueba invasiva no exenta de riesgos. Por otra parte, la ecografía tampoco es de utilidad, pues, como ya hemos comentado anteriormente, el grosor endometrial únicamente no es un dato fiable para el diagnóstico y se realizarían muchas biopsias endometriales innecesarias.

En cuanto a las mujeres en tratamiento con tamoxifeno, no existe un consenso, pero se considera que no está justificado un screening del cáncer de endometrio. Se recomienda únicamente una exploración ginecológica anual y constatar siempre si ha habido algún sangrado vaginal anómalo (Fisher B et al., 2005). Es en estos casos en los que debe realizarse un estudio en profundidad para descartar esta patología. La ecografía de rutina en estas mujeres tampoco está indicada, ya que, hasta en un 25% de las mujeres asintomáticas, se observan cambios ecográficos sugestivos de malignidad, demostrándose a posteriori que no están relacionados con patología endometrial (Bertelli G et al., 1998; Fung MF et al., 2003). No se considera tampoco indicada la biopsia endometrial rutinaria, ya que Barakat RR et al. (2000) demostraron en su estudio que, de las biopsias tomadas en 159 mujeres asintomáticas en tratamiento con tamoxifeno, ninguna dio positivo para cáncer endometrial, y, por el

contrario, se realizaron 14 legrados por patología benigna, e, incluso, 3 histerectomías. Por tanto, no sólo no sirvió para diagnosticar ningún cáncer, sino que, además, se tradujo en un aumento de los casos quirúrgicos.

El Colegio Americano de Obstetricia y Ginecología (ACOG) ha publicado en 2006 unas recomendaciones sobre las revisiones en pacientes en tratamiento con tamoxifeno (ACOG Committee Opinion 336):

- No se conoce un aumento del riesgo de cáncer de endometrio en mujeres premenopáusicas en tratamiento con tamoxifeno, por lo que es suficiente con la revisión ginecológica normal.
- En mujeres postmenopáusicas, revisión ginecológica anual.
- Entrenar a las pacientes para que informen de cualquier tipo de sangrado vaginal anómalo.
- No utilizar tamoxifeno más allá de 5 años de tratamiento, ya que no se ha demostrado beneficio continuando su uso.
- En mujeres con hiperplasia endometrial con atipias en las que sea necesario continuar con el tratamiento con tamoxifeno, considerar la histerectomía.

Actualmente, se está estudiando el uso de DIU de levonorgestrel como protección endometrial en mujeres en tratamiento con tamoxifeno. En el estudio de Gardner FJ et al. (2000) se ha llegado a la conclusión de que disminuye la aparición de pólipos endometriales. Sin embargo, se requieren estudios en profundidad antes de decidir si este tratamiento debe ser recomendado.

En las mujeres con Síndrome de Lynch (cáncer colorrectal hereditario no polipósico), el riesgo de desarrollar un cáncer de endometrio es del 27 al 71% según el tipo de mutación genética responsable (Koornstra JJ et al., 2009), frente al 3% de la población general, por lo que parece adecuado realizar, en estos casos, un estudio más pormenorizado de esta patología. La edad media de aparición de cáncer de endometrio en mujeres con síndrome de Lynch es entre los 46 y los 54 años, aunque hay casos incluso en menores de 40 años (Schmeler KM et al., 2006). Por ello, se recomienda iniciar el screening de la enfermedad, con biopsias endometriales anuales, a los 30-35 años, o unos 5 a 10 años antes de la edad de aparición de la enfermedad en el familiar más joven (Lindor NM et al., 2006). Además, se recomienda valorar la histerectomía como tratamiento preventivo en las mujeres con deseo genésico cumplido.

FACTORES PRONÓSTICOS

El pronóstico de esta enfermedad depende, fundamentalmente, de dos datos: el estadiaje y la histología. A continuación, pasaremos a analizar los principales factores pronósticos asociados a esta enfermedad (Morrow CP et al., 1991; Boronow RC et al., 1984):

- Tumores de alto grado histológico (Eifel PJ et al., 1983; Abu-Rustum NR et al., 2010).
- Infiltración miometrial mayor del 50% del espesor (Straughn JM Jr et al., 2002).
- Extensión más allá del fondo uterino (ya sea a segmento uterino, cérvix, anejos o pelvis).
- Tipo histológico (Zaino RJ et al., 1996).
- Infiltración del espacio linfovascular (O'Brien DJ et al., 2009; Abeler VM et al., 1992).
- Tamaño tumoral (mayor de 2 centímetros de diámetro) (Shah C et al., 2005; Schink JC et al., 1987).
- Edad avanzada.

Estos factores pronósticos pueden dividirse en dos grupos a la hora de su análisis, incluyendo por una parte los factores que se incluyen en la estadificación del cáncer de endometrio, y, por otro lado, los que no forman parte del estadiaje.

FACTORES PRONÓSTICOS	
INCLUÍDOS EN ESTADIAJE	NO INCLUÍDOS EN ESTADIAJE
Infiltración miometrial >50%	Edad >60 años
Alto grado histológico (Tipo I G3 y Tipo II)	Infiltración espacio linfovascular
Afectación ganglionar	Tamaño tumoral
Afectación del estroma cervical	Afectación del tercio inferior del útero
Extensión extrauterina	

Con respecto al tipo histológico, ya ha sido comentado en su propia sección que los carcinomas de endometrio tipo II tienen un peor pronóstico que los de tipo I, sea cual sea el estadio en que se comparen.

En cuanto al tamaño tumoral, algunos autores consideran que los tumores de más de 2 centímetros de diámetro tienen peor pronóstico que los de menor tamaño, pero existe una gran controversia acerca de si se puede considerar un factor pronóstico independiente. Así, Schink JC et al. (1987) consideran que el tamaño tumoral únicamente puede predecir la presencia o no de metástasis ganglionares, pero que no puede considerarse un factor independiente para el pronóstico. Por su parte, Shah C et al. (2005) llegaron a una conclusión semejante, pero consideran que no se puede descartar la afectación ganglionar en tumores endometriales pequeños.

Por otra parte, tampoco queda claro que la edad pueda ser un factor independiente a tener en cuenta, ya que, si bien se suele observar una tendencia a un peor pronóstico en mujeres mayores de 65 años (Jolly S et al., 2006; Alektiar KM et al., 2003; Lee NK et al., 2007), también es en ellas donde se observan estadios más avanzados, con infiltración miometrial más profunda y con alto grado histológico (Goodwin JS et al., 1986). Sin embargo, no en todos los estudios aparece esa tendencia a un peor resultado frente al tratamiento (Mundt AJ et al., 2000). Además, en ciertos casos el pronóstico se ve empañado por las condiciones propias de las pacientes de mayor edad, que no pueden recibir tratamientos tan agresivos como las más jóvenes (Samet J et al., 1986).

También se ha observado un cierto grado de influencia en el pronóstico según la raza. Así, las asiáticas presentan un mejor pronóstico, por detección temprana de la patología (1 de cada 50 casos se detecta en menores de 35 años, frente a 1 de cada 150 en mujeres caucásicas -Zhang MM et al., 2006-). En cambio, las mujeres de raza negra tienen peor pronóstico que el resto de razas, en parte por factores socioculturales (como una mayor dificultad para el acceso al diagnóstico y el tratamiento), y, en parte, por factores propios de esta raza, como la baja aparición de carcinoma endometrioide de bajo grado, y a la elevada incidencia de carcinomas no endometrioides o de alto grado (Plaxe SC et al., 1997; Schimp VL et al., 2006). Además, por lo menos en el carcinoma papilar seroso, presentan con mayor frecuencia una sobreexpresión de HER2 (Berchuck A et al., 1991; Hetzel DJ et al., 1992).

Además, hay otros factores que influyen en el pronóstico de la enfermedad, como es el estudio de factores moleculares y expresión hormonal de los tumores. Estos datos pueden unirse a los ya comentados, para conseguir afinar un poco más en el pronóstico y elegir, de una manera más adecuada, el tratamiento para cada paciente. Por ejemplo, se cree que la ausencia de expresión de receptores de progesterona se asocia a metástasis ganglionares, y a una menor supervivencia a largo plazo (Iwai K et al., 1999; Fukuda K et al., 1998). Sin embargo, parece que la ausencia de receptores de estrógenos tiene menor valor pronóstico que la de progesterona (Gehrig PA et al., 1999). En otro estudio, se demostró que la sobreexpresión de p53 supone un aumento muy importante del riesgo de recidiva y de muerte (Silverman MB et al., 2000). Todos estos factores moleculares siguen aún en fase de estudio, no pudiendo recomendarse ninguno en concreto para afinar el pronóstico.

ESTADIAJE

El estadiaje de esta enfermedad es, por definición, quirúrgico (Baekelandt FP et al., 2009), pero, debido a que es importante determinar si la paciente es tributaria de ese tipo de tratamiento, se recomienda realizar una serie de pruebas para la valoración preterapéutica de la extensión de la enfermedad, como veremos posteriormente.

En primer lugar, es fundamental una buena anamnesis para identificar factores de riesgo, y una exploración física exhaustiva para valorar el estado general de la paciente, la vía de abordaje y el grado de infiltración valorable por exploración ginecológica (parametrios, cérvix).

El diagnóstico de certeza y del tipo histológico únicamente nos lo da la biopsia endometrial, con dispositivos de aspiración tipo cánula de Cornier, que además se trata de una prueba barata, sencilla de realizar, que no requiere anestesia y que es bien tolerada por la paciente. Si la biopsia resulta negativa y aun así tenemos un elevado grado de sospecha, se recomienda realizar una histeroscopia diagnóstica y biopsia dirigida, o bien, un legrado uterino (Buchanan EM et al., 2009). Con esto, obtendremos, además, el tipo histológico.

Dentro de la analítica general que se realiza de cara a la cirugía, no sería necesario realizar una cuantificación del Ca 125, por no tener utilidad a la hora del diagnóstico, si bien se considera útil en el seguimiento y control de la recidiva,

fundamentalmente en el tipo 2. Además, extraerlo preoperatoriamente sirve como nivel basal para interpretar valores postquirúrgicos, que pasan a ser de la mitad del preoperatorio a los 4-7 días de la cirugía, y especialmente para el seguimiento posterior al tratamiento (Oncoguía SEGO, 2010).

Como ya hemos comentado previamente, el estadiaje de esta enfermedad es quirúrgico, y se basa fundamentalmente en los siguientes pasos (Bakkum-Gamez JN et al., 2008):

1. Histerectomía total extrafascial
2. Anexectomía bilateral
3. Linfadenectomía pélvica
4. Linfadenectomía aortocava

El lavado peritoneal sigue siendo recomendado por la FIGO, pero no afecta a la estadificación ni a la decisión de tratamiento adyuvante.

En cuanto a la linfadenectomía pélvica y aortocava, está en discusión que deba realizarse en todos los casos. Así, se ha demostrado que carece de valor terapéutico en estadios iniciales, además de conllevar una cierta morbilidad asociada. Sí se recomienda su realización, en estadios avanzados, de forma sistemática, y, en los estadios iniciales, únicamente en función de factores pronósticos y de riesgo. La decisión puede tomarse en base a los hallazgos preoperatorios de extensión o en el estudio intraoperatorio de la pieza de histerectomía, evaluando el nivel de infiltración miometrial y el grado tumoral.

La realización de una histerectomía radical con el fin de evitar recidivas locales en la cúpula vaginal en estadio I no está recomendada.

Desde enero de 2010 se encuentra en vigor una nueva clasificación del cáncer de endometrio elaborada por la Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia (FIGO), que se muestra en la siguiente tabla (Meeting Report, 2009):

CÁNCER DE ENDOMETRIO. FIGO 2009	
Estadio I	Tumor confinado al cuerpo del útero
IA	No invasión del miometrio o inferior a la mitad
IB	Invasión del miometrio igual o superior a la mitad
Estadio II	Tumor que invade estroma cervical sin extenderse más allá del útero
Estadio III	Extensión local y/o regional del tumor
IIIA	Tumor que invade serosa del cuerpo uterino y/o anejos
IIIB	Afectación vaginal y/o parametrial
IIIC	Metástasis en ganglios pélvicos y/o paraaórticos
IIIC1	Ganglios pélvicos positivos
IIIC2	Ganglios para aórticos positivos, con o sin ganglios pélvicos positivos
Estadio IV	Tumor que invade mucosa de vejiga y/o recto, y/o metástasis a distancia
IVA	Tumor que invade mucosa vesical y/o rectal
IVB	Metástasis a distancia, incluidas metástasis intraabdominales y/o ganglios

	inguinales
--	------------

Con respecto a la clasificación previa, los principales cambios son los siguientes:

- Puesto que, con ganglios negativos, había una diferencia prácticamente nula en cuanto a supervivencia sin invasión miometrial o con invasión menor del 50%, se han unificado en un mismo estadio.
- No existía un estadio para valorar la infiltración parametrial, por ello se ha creado el IIIB.
- Hay diferencias en la supervivencia en función de si los ganglios afectados son pélvicos o paraaórticos, por ello se han separado en dos estadios diferentes.
- Desaparece el lavado peritoneal positivo como criterio de estadificación, aunque sigue recomendándose.

La importancia de los cambios llevados a cabo en la clasificación ha sido demostrada por los estudios de Creasman WT et al. (2006) y Lewin SN et al. (2010), que recogieron datos de supervivencia, los primeros a 2 y 5 años, y los segundos a 5 años utilizando ya la nueva clasificación de la FIGO, que se recogen en la tabla que se muestra a continuación:

ESTADIO FIGO	SUPERVIVENCIA GLOBAL, %		
	A 2 años (FIGO 1988)	A 5 años (FIGO 1988)	A 5 años (FIGO 2009)
IA	97	91	90
IB	97	91	78
IC	94	85	-
II	-	-	74
IIA	93	83	-
IIB	85	74	-
IIIA	80	66	56
IIIB	62	50	36
IIIC	75	57	-
III C1	-	-	57
III C2	-	-	49
IV A	47	26	22
IV B	37	20	21

Con estos datos, podemos analizar la importancia del cambio de los estadios de la FIGO, basándonos fundamentalmente en tres puntos:

- Por una parte, con la clasificación anterior no había prácticamente diferencias en la supervivencia entre el estadio IA y el IB, por lo que al unificarlos se observa una diferencia manifiesta en la supervivencia a 5 años en el estadio IB, pasando del 91% al 78%.
- Por otra parte, al unificar los IIA y IIB en un único estadio II, y eliminar el estadio IC, se consigue una mayor precisión en cuanto al pronóstico, ya que, con la clasificación anterior, en algunas series el estadio IIA tenía mejor pronóstico que el IC, dato que ahora se ha demostrado erróneo. Así, ahora el estadio II tiene una supervivencia claramente inferior a cualquiera de los estadios I.
- Finalmente, al crear los subtipos IIIC1 y IIIC2, se han conseguido datos más concretos en cuanto a pronóstico según dónde se encuentren las metástasis ganglionares, demostrándose que los ganglios positivos paraaórticos tienen mucho peor pronóstico que los pélvicos. Con todo esto, las implicaciones pronósticas que podemos explicar a la paciente de su enfermedad son mucho más precisas de lo que eran con la clasificación anterior.

Basándonos en todos estos datos, se pueden determinar unos grupos en función del riesgo que presentan estudiando en conjunto sus factores pronósticos, lo que determinará el tipo de tratamiento que recibirán, debido, fundamentalmente, al riesgo de recidiva. A continuación, se muestra la tabla de la Oncoguía de la SEGO para estratificar según el riesgo de recidiva.

GRUPOS DE RIESGO DE RECIDIVA		
Bajo riesgo	Riesgo intermedio	Alto riesgo
IA G1-G2 (Tipo I)	IA G3 (Tipo I)	IB G3 (Tipo I)
	IB G1-2 (Tipo I)	II G3 (Tipo I)
	II G1-2 (Tipo I)	Cualquier III o IV (Tipo I)
		Cualquier Tipo II

Por otra parte, las mujeres inoperables según criterio médico siguen siendo clasificadas según los estadios clínicos de la FIGO de 1971:

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

Pese a esto, se recomienda hacer una valoración de la estadificación clínica con pruebas de imagen y criterios FIGO 2009 para tomar decisiones en cuanto a tratamientos hormono, quimio o radioterápicos.

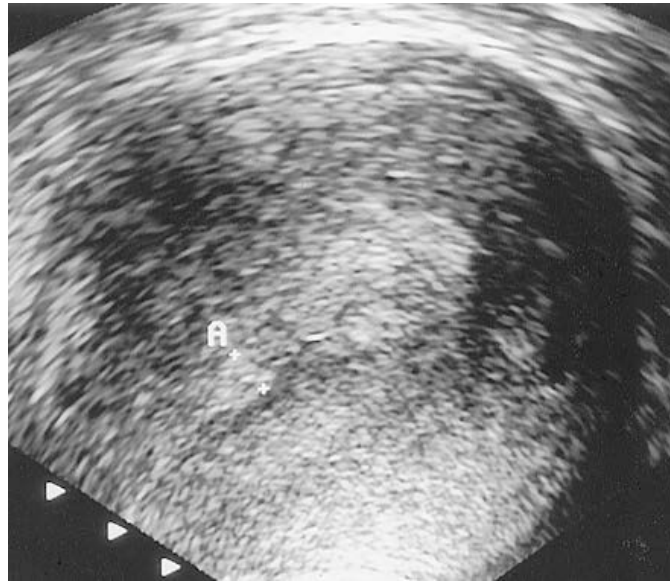
Con respecto a las pruebas de imagen, parecen resultar de utilidad desde la ecografía hasta la Tomografía por Emisión de Positrones (PET), pasando por la Resonancia Magnética Nuclear (RMN) o la Tomografía Axial Computerizada (TAC). Todas estas pruebas, como veremos, son útiles en diferente medida para el diagnóstico, pero, así mismo, todas presentan ciertas dificultades para determinados aspectos del mismo, por lo que se complementan entre sí, como pasaremos a analizar a continuación.

ECOGRAFÍA

La ecografía es una prueba de imagen basada en la transmisión de ultrasonidos en dirección al cuerpo, recogiendo la sonda posteriormente los ecos que éste devuelve, y siendo interpretados por un ordenador como una imagen.

Para que la ecografía sea útil a la hora de estudiar una paciente con sospecha de carcinoma de endometrio, se recomienda realizarla transvaginal en lugar de transabdominal. Si bien hay pacientes modelo en las que se obtiene buena imagen por vía abdominal, Mendelson EB et al. (1988) demostraron que, en ninguno de sus casos, la ecografía abdominal dio información que no aportase la vía vaginal, siendo, además, ésta, más precisa que la abdominal en un elevado porcentaje.

Otra posible vía es la realización de una histerosonografía, es decir, la ecografía con inyección de suero fisiológico en la cavidad uterina para delimitar mejor imágenes polipoideas o excrecentes. Varios estudios (Gruessner SE et al., 2004; Ryu JA et al., 2004) la consideran mejor que la ecografía transvaginal, a pesar de considerar que ésta tiene suficiente sensibilidad sin necesidad de pruebas más invasivas. Además, Cil AP et al. (2010) añaden que, pese a ser mejor la imagen que se obtiene con la histerosonografía, es una prueba más costosa y requiere más tiempo para su realización, necesitando, además, material específico para llevarla a cabo.



Bree RL et al., 2000. Endometrio engrosado en mujer postmenopáusica con sangrado.



Bree RL et al., 2000. En la misma paciente, al inyectar el suero para la histerosonografía, se visualizan tres pólipos.

Al realizar la ecografía, nos fijaremos, inicialmente, en el grosor endometrial. Es importante distinguir que, según la clínica, el corte se encuentra en diferentes puntos. Dreisler E et al. (2009) consideran que, en caso de que la mujer no presente un

sangrado anómalo, no es útil tomar el límite de 4-5 milímetros que se toma habitualmente, aunque puede ser de utilidad valorar el grosor para descartar patología focal intrauterina. En una paciente postmenopáusica con sangrado, la ecografía transvaginal puede determinar incluso si es necesario o no tomar una biopsia. Estableciendo el corte en 5 mm de grosor endometrial, esta prueba presenta un 96% de sensibilidad para detectar un cáncer (Smith-Bindman R et al., 1998). Opolskiene G et al. (2007) establecieron un corte en 4,5 mm, y consideran que, a mayor grosor endometrial, más útil resulta la medida para determinar el grado de malignidad, prediciéndolo mejor si, además, la imagen es heterogénea.

En el caso de las mujeres en tratamiento con tamoxifeno (Weaver J et al., 2005), el corte en 5 mm únicamente sirve para excluir patología endometrial en las pacientes con valores inferiores al mismo, pero en los casos con valores superiores no implica en absoluto que haya una patología detrás, simplemente que es recomendable realizar una biopsia, ya que en muchos casos el grosor es únicamente el reflejo de los cambios producidos por el tamoxifeno, pero es importante valorarlo para que no enmascare de esta manera una patología subyacente. Lo mismo ocurre en mujeres en tratamiento con terapia estrogénica sin progestágenos, en las que la ecografía no puede descartar hiperplasia o cáncer, por lo que la biopsia endometrial será imprescindible en estos casos (Holbert TR, 1997; Meuwissen JH et al., 1996).

En las mujeres postmenopáusicas sin sangrado resulta más compleja la valoración del grosor endometrial, no quedando claro en qué punto debe realizarse el corte. Lo que es seguro es que nadie recomienda realizar ecografías a mujeres asintomáticas, puesto que hay un elevado número de falsos positivos. Smith-Bindman R et al. (2004) determinaron que un endometrio mayor de 11 mm en mujer

postmenopáusica sin sangrado presenta, aproximadamente, el mismo riesgo que una mujer postmenopáusica con sangrado y un endometrio mayor de 5 mm, excluyendo otro tipo de factores de riesgo (obesidad, diabetes, hormonoterapia...).

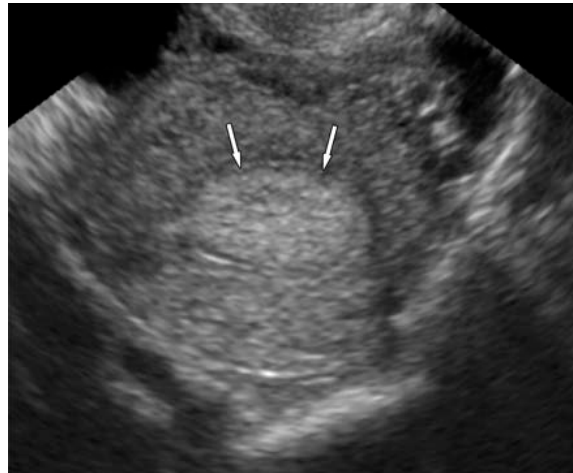
En cuanto a las mujeres premenopáusicas, no queda tan claro que la ecografía sea de utilidad para estudiar las anomalías del endometrio (Dijkhuizen FP et al., 1996). Lo ideal sería realizar la ecografía en los días 4 a 6 del ciclo ovulatorio, por ser el momento en que el endometrio es más fino en estas mujeres.

Sin embargo, no hay establecida una medida anormal de grosor endometrial en la premenopausia, por lo que los valores que se obtengan deben correlacionarse con la clínica. Además, se considera que es en estas mujeres en quienes está más indicado realizar una histerosonografía, porque es en las que más información nos puede aportar (Breitkopf DM et al., 2004).

En cuanto a la morfología, se ha considerado que un endometrio fino y regular puede excluir patología, incluso sin llegar a realizar una biopsia (Van den Bosch T et al., 2007). Sin embargo, esto no significa que un borde irregular sea necesariamente maligno (Weber G et al., 1998). En ocasiones aparecen imágenes quísticas, pero puede tratarse tanto de una hiperplasia endometrial, como de una patología benigna o un cáncer (Atri H et al., 1994).

También puede valorarse el volumen endometrial, como estudiaron Gruboeck K et al. (1996), que consideraron que el volumen es mejor que la longitud endometrial

para el diagnóstico de cáncer en las mujeres postmenopáusicas con sangrado. Además, observaron que tanto el grosor como el volumen endometrial se encuentran aumentados en el cáncer avanzado y menos diferenciado.

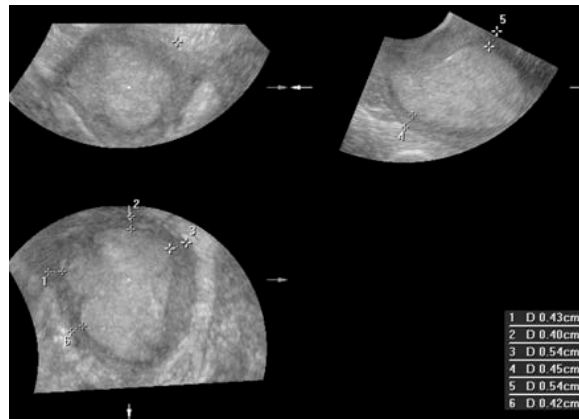


Shi AA et al., 2008. Área hiperecótica alrededor de endometrio engrosado, sugiere patología endometrial.

El estudio del endometrio, como ya hemos visto, puede indicar o desaconsejar la realización de una biopsia endometrial. Pero, en caso de que ésta se lleve a cabo, es importante el momento en que se realiza. En el estudio de Van den Bosch T et al. (2005) se demostró que la toma de una biopsia con pipeta de Cornier afecta a la imagen posterior, en cada caso de diferente manera, pudiendo verse el endometrio mayor o menor del grosor que tenía previamente a la biopsia. Además, realizar la ecografía antes de la toma da información valiosa acerca de la profundidad e inclinación de la cavidad, así como de la presencia de líquido intracavitario, o de si hay alguna zona concreta de la que sea especialmente interesante hacer la toma.

A la hora de diferenciar malignidad de benignidad, Epstein E et al. (2001) recomiendan realizar una histeroscopia, ya que es más precisa para este asunto que la ecografía transvaginal. Además, es útil para valorar la afectación cervical y la zona en la que se debe insistir en el legrado (Weber G et al., 1995), e, incluso, con la posibilidad de tomar biopsias en la propia consulta. De todos modos, la ecografía ha demostrado ser fiable para detectar el grado de invasión y afectación cervical (Karlsson B et al., 1992). Sin embargo, en el estudio de Gabrielli S et al. (1996), ambas tendían a sobreestimar la extensión cervical en caso de tumores grandes, mostrando resultados muy similares.

Para mejorar el diagnóstico basado en la ecografía, se ha probado el uso de la ecografía tridimensional, que facilita la valoración del grado de infiltración miometrial, obteniendo imágenes semejantes a las de la Resonancia Magnética, presentando ambos problemas para valorar la infiltración en las pacientes que presentaban miomas (Alcázar JL et al., 2009). Demostró, además, ser menos operador dependiente que la ecografía 2D a la hora de interpretar las imágenes. Por su parte, Hosny IA et al. (2007) y Su MT et al. (2003) demostraron que la ecografía 3D facilitaba el estudio de la invasión miometrial y delimitaba mejor que la 2D y que la Resonancia la separación entre mioma y cáncer, además de ser más rápida y barata que la Resonancia.



Alcázar JL et al., 2009. Infiltración miometrial profunda por eco 3D.

También se ha valorado la influencia en el diagnóstico del estudio del flujo sanguíneo por Doppler. Existe cierta controversia en este tema, puesto que varios autores (Lieng M et al., 2008; De Smet F et al., 2006; Teefey SA et al., 1996) consideran que no resultan útiles los valores ni para predecir el grado de invasión ni para distinguir entre malignidad y benignidad; otros (Opolskiene G et al., 2007 y 2010), consideran que es útil, pero en menor medida de lo que se considera en general, detectando aumentos del volumen y de los índices de flujo en tumores malignos, pero sin que se llegue a diferenciar bien de los benignos. La mayoría de los autores, sin embargo, apoyan el uso del Doppler para el diagnóstico (Cil AP et al., 2010; Bourne TH et al., 1990; Emoto M et al., 2002; Epstein E et al., 2002; Alcázar JL et al., 2003; Hosny IA et al., 2007). Los vasos tienden a ser tortuosos, dilatados, heterogéneos y con baja resistencia en los casos de malignidad (Hosny IA et al., 2007). Es, además, mejor para diferenciar la hiperplasia del cáncer que el estudio únicamente del grosor endometrial; en los casos malignos, la aparición de sangre intratumoral puede diferenciar los casos de bajo y alto grado y predecir, en parte, el grado de invasión miometrial (Emoto M et al., 2002).

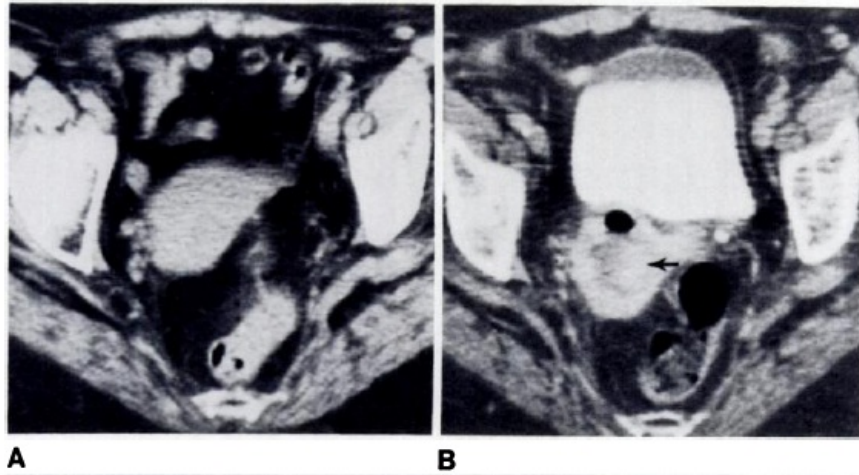
En conclusión, la ecografía transvaginal parece ser de utilidad para reducir intervenciones quirúrgicas innecesarias y para mejorar el manejo quirúrgico (Bronz L et al., 1997), además de ser, combinado con la realización de una biopsia, suficiente para determinar que no son necesarios más estudios en la mujer postmenopáusica con sangrado (Bree RL et al., 2000). En cuanto al gasto, Medverd JR et al. (2002) demostraron que disminuye considerablemente si realizamos ecografías para el triage, en lugar de biopsia, en las peri y postmenopáusicas con sangrado anormal.

Por último, se está estudiando la realización de análisis por ordenador de la textura de la imagen obtenida por ecografía, intentando, de esta manera, conseguir interpretaciones menos subjetivas (Michail G et al., 2007; Epstein E et al., 2002). **TOMOGRAFÍA AXIAL COMPUTERIZADA**

La Tomografía Axial Computerizada (TAC) consiste en la obtención de datos a través de una fuente giratoria de Rayos X, que son analizados por un ordenador que integra los diferentes planos obteniendo imágenes que se representan como cortes anatómicos de milímetros de espesor.

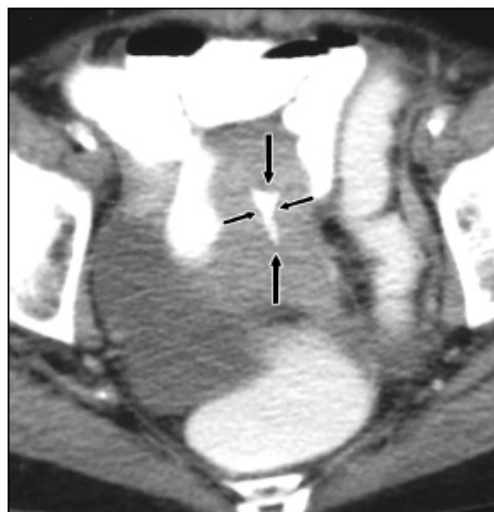
Existen pocos estudios relacionados con la TAC en el estudio del cáncer de endometrio, básicamente porque los autores han estado de acuerdo en que es menos sensible que la Resonancia, por lo que ha sido desplazada por esta.

En la tomografía, los tumores endometriales se pueden identificar como una lesión hipodensa en el parénquima uterino, como una zona con centro hipercaptante dentro de una lesión hipodensa, o al observar la cavidad uterina llena de líquido por obstrucción tumoral del canal endocervical o de la vagina (Walsh JW et al., 1982).



Hamlin DJ et al., 1981. A.Útero de aspecto normal sin contraste. B.Tras administración de contraste, se observa en endometrio una imagen hipodensa con centro hipercaptante.

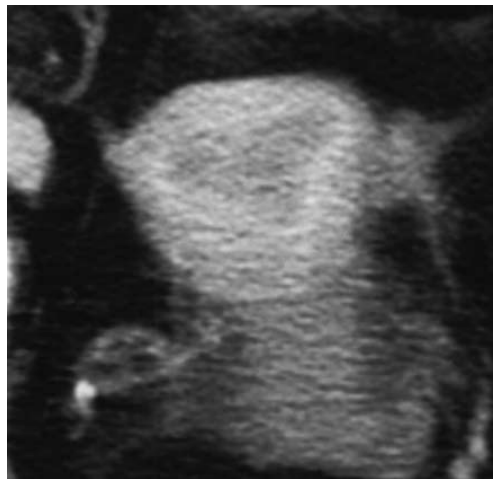
Sin embargo, se ha demostrado que, pese a que, en la mayoría de casos de cáncer, la imagen muestra un endometrio engrosado e hipodenso, según el tipo de cáncer del que se trate, no se detecta del mismo modo. Por ejemplo, en el estudio de Van Mieghem IM et al. (2004), el carcinoma papilar seroso aparecía en la TAC como hiperdenso, como se observa en la siguiente imagen, que, generalmente, se correlaciona con patología benigna.



Van Mieghem IM et al., 2004. Hipercaptación en carcinoma papilar seroso,

debido a la calcificación de los cuerpos de Psammoma.

En el momento de valorar el estadio prequirúrgicamente, la tomografía con contraste y alta resolución es capaz de detectar infiltraciones miometriales de un tercio o más del espesor de la pared uterina, pero, en caso de que la infiltración sea menor, no siempre puede distinguir entre invasión o sangre retenida en la cavidad uterina (Hamlin DJ et al., 1981).



Hardesty LA et al., 2001. Imagen hipodensa que infiltra miometrio.

Por todo esto, se ha revelado como una prueba de imagen peor que la resonancia magnética para el estadiaje prequirúrgico del cáncer de endometrio. Hardesty LA et al. (2001) realizaron un estudio comparativo entre sus resultados en estadiaje por tomografía y un metaanálisis de 25 estudios publicados sobre los resultados de la Resonancia. Para invasión miometrial, la TAC presenta una sensibilidad del 83%, frente al 92% de la RMN, y una especificidad del 42%, frente al 90% de la resonancia; en el caso de la invasión cervical, la sensibilidad de la TAC desciende hasta el 25%, frente al 86% de la RMN. Además, no pudieron identificarse

caracteres comunes en los casos en los que la tomografía falló en su predicción, aunque, en algunos casos, las pacientes presentaban miomas o adenomiosis, pero no fue la única causa de error, ya que en otros muchos casos no aparecían estos datos.

Por lo tanto, y a falta de algún estudio que apoye claramente a la tomografía axial computerizada, ha quedado prácticamente descartada para el estudio de la patología maligna del endometrio, a favor de otras técnicas de imagen, fundamentalmente, la resonancia magnética nuclear.

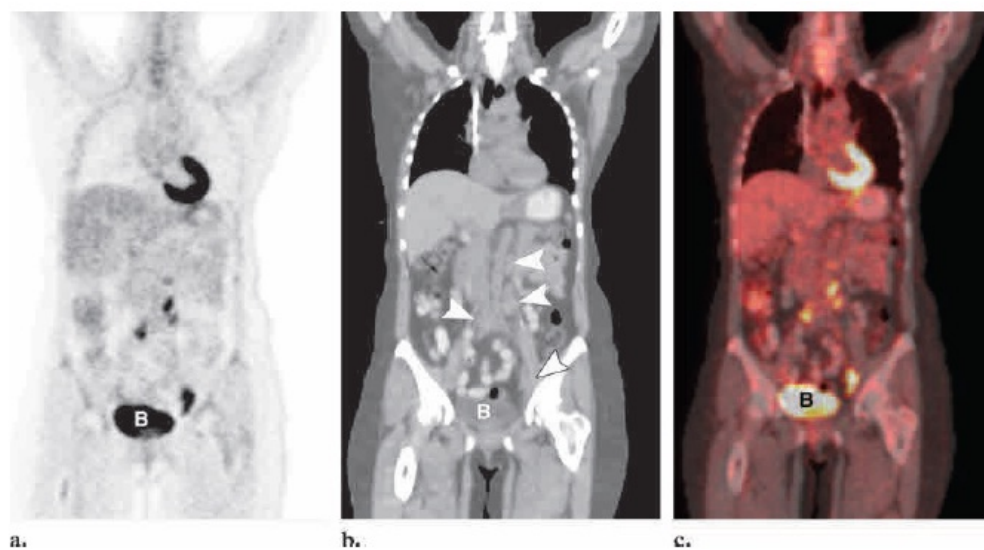
TOMOGRAFÍA POR EMISIÓN DE POSITRONES

El PET obtiene sus imágenes captando positrones emitidos por el paciente, después de una inyección intravenosa de 18-Flúor-Desoxi-Glucosa, y, por lo tanto, las imágenes que obtiene se basan en el metabolismo de la glucosa, que en el caso de las células cancerígenas está aumentado, y esto es lo que hace que, en las zonas afectadas, se obtenga una imagen de hipercaptación (Kitajima K et al., 2008).

Parece ser, además, que la captación varía según la agresividad del tumor. Así, disminuye la dependencia de estrógenos y aumenta el metabolismo de la glucosa a medida que progresamos a un estadio o un grado mayor (Tsujikawa T et al., 2009). Esto puede ser utilizado como diagnóstico precoz de esta agresividad, por lo que nos aporta una información muy valiosa a partir de una prueba no invasiva. En el estudio de Tsujikawa, marcando con ^{18}F -FDG y ^{18}F -FES, demostraron que las imágenes obtenidas pueden servir para tomar una decisión acerca de la estrategia terapéutica más adecuada, en función de la agresividad y del grado de afectación ganglionar. Estas imágenes les sirvieron para diagnosticar la patología maligna endometrial sin registrar ningún falso positivo. Así, el PET sería más fiable que la Resonancia, ya que aporta información sobre la función tumoral incluso en lesiones de muy pequeño tamaño.

Aplicando esto, por ejemplo, a la hora de valorar la afectación ganglionar, la resonancia o la tomografía se basan, fundamentalmente, en el tamaño para decidir si un ganglio es potencialmente maligno; en cambio, el PET es más preciso para valorar las metástasis linfáticas, especialmente cuando los ganglios tienen tamaño normal

(Iyer RB et al., 2007; Pandit-Taskar N, 2005). De hecho, ahí radica fundamentalmente su valor, ya que detecta los cambios metabólicos que preceden a los cambios anatómicos, por lo que puede detectar recurrencias precoces en pacientes con cáncer de endometrio ya tratado, como demostraron Ryu SY et al. (2010). En su estudio, se detectaron recurrencias en 19 pacientes de las 127 incluídas, teniendo todas estas citologías, marcador Ca 125 y una prueba de imagen (TAC o RMN) normales. Además, se mostró como una prueba especialmente útil en los casos postquirúrgicos o postradioterápicos, ya que en ambas situaciones se produce una fibrosis que impide una correcta valoración por otras pruebas de imagen, y, con el PET, se obtiene una imagen funcional de todo el cuerpo haya o no fibrosis.

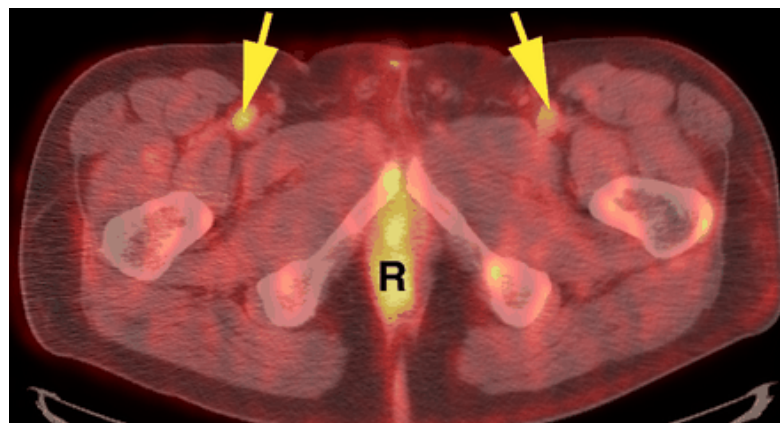


Subhas N et al., 2005. Imágenes de FDG-PET, TAC y PET-TC.

Hipercaptación ganglionar de un cáncer de endometrio, tras histerectomía.

Sin embargo, hay un elevado número de falsos positivos, debido a varios factores, como por ejemplo (Subhas N et al., 2005):

- o Miomas
- o Cambios inflamatorios; por ejemplo, por cirugía o radioterapia reciente
- o Endometriosis
- o Captaciones fisiológicas en órganos: por ejemplo, en el sistema urinario, el intestino o la médula ósea. Por esto, se pueden producir falsos positivos en cúpula vaginal (por captación de vejiga), columna vertebral (por captación en los uréteres) o los ganglios inguinales (por captación en intestino) (Ryu SY et al., 2010).



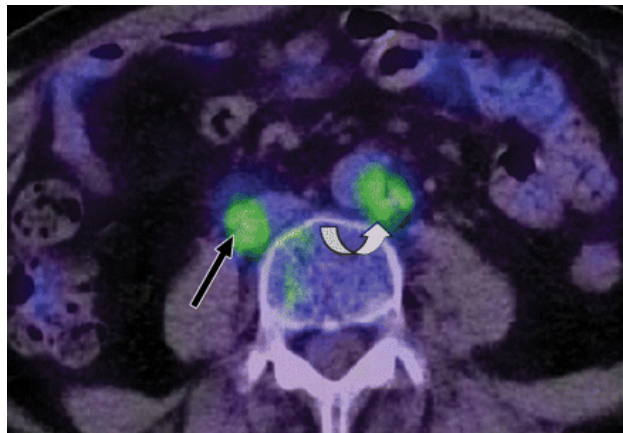
Subhas N et al., 2005. Captación fisiológica en vasos femorales, bilateral.

- o Ciclo menstrual: Lerman H et al. (2004) demostraron que, a lo largo del ciclo menstrual, se producen dos picos de captación fisiológicos: a mitad de ciclo y en el momento del sangrado menstrual.

Por lo tanto, hay que correlacionar los datos de la historia menstrual en las mujeres premenopáusicas para evitar los falsos positivos por esta causa (Iyer RB et al., 2007).

Por todo esto, se considera que el PET resulta insuficiente para la valoración preoperatoria, ya que, además de todas estas causas de falsos positivos, también se produce un elevado número de falsos negativos, fundamentalmente por las metástasis microscópicas (Nayot D et al., 2008). Así, en el caso de lesiones de menos de 4 milímetros, la sensibilidad del PET se reduce al 16 %, mientras que para lesiones de 5-9 milímetros, se eleva al 66.7%. Por lo tanto, pese a ser mejor que otros métodos de imagen, su uso preoperatorio no puede reemplazar a la linfadenectomía (Kitajima K et al., 2008).

Sin embargo, si unimos la imagen por TAC o RMN con el uso del PET, aumentan la sensibilidad y la especificidad que la imagen por sí misma, aunque su costo hace que se utilice fundamentalmente en el caso de sospecha de recurrencias, por su sensibilidad del 96-100% en estos casos (Subhas N et al., 2005).



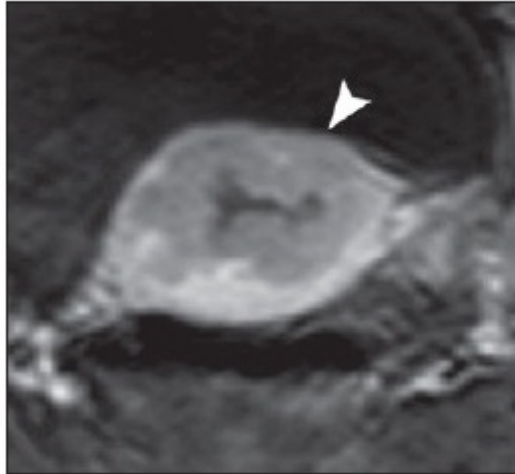
Kitajima K et al., 2008. Imagen de PET/TC con captación en ganglios paraaórticos.

RESONANCIA MAGNÉTICA NUCLEAR

La Resonancia Magnética (RM), a diferencia de la TAC, no emplea radiaciones ionizantes para obtener sus imágenes, sino campos magnéticos para alinear, habitualmente, el núcleo de los átomos de hidrógeno, captando posteriormente la rotación de estos núcleos e interpretando ese movimiento como una imagen a través de un programa informático.

Es utilizada para realizar una valoración del estadiaje previo a la cirugía, teniendo siempre claro que, en el caso del cáncer de endometrio, el estadiaje es quirúrgico. No hay un consenso sobre la utilidad de la misma, si bien en general se considera que la RM es válida para interpretar el grado de infiltración miometrial, pero parece tener poca utilidad a la hora de valorar los ganglios afectados.

Además, se sigue intentando determinar qué tipo de imagen, dentro de la propia RM, es el más apropiado para valorar el grado de infiltración. Lee EJ et al. (1999) afirman que esto depende, incluso, de la relación de la mujer con la menopausia. Así, en su estudio demuestran que en el caso de las mujeres premenopáusicas, las imágenes tienen mejor calidad si se realizan en T2; en cambio, en las postmenopáusicas, las secuencias T2 dan imágenes de peor calidad por no distinguirse con claridad la unión endometrio-miometrio, por lo que es preferible tomar las imágenes en T1 con contraste. Lien HH et al. (1999) observaron que, pese a que la ausencia de zona de unión endometrio-miometrial en mujeres postmenopáusicas dificulta seriamente diferenciar tumores confinados al endometrio de aquellos con invasión superficial, esto no afecta a nivel de la detección de invasión profunda.



Torricelli et al. (2008). Invasión miometrial que alcanza hasta la serosa.

Además, la aparición de la captación de imágenes con campos magnéticos de alta intensidad (3T) supuso una importante mejoría en la calidad de las imágenes obtenidas por Resonancia, debido a que, al ser un método más rápido de captación de imágenes, se producen menos artefactos por movimiento de la paciente, obteniendo, así, imágenes de mayor calidad que permiten una mayor precisión en el diagnóstico (Lin YC et al., 2011).

En un estudio en 2008, Torricelli et al. investigaron si el uso de Resonancia con 3T en lugar de con 1.5T, como se realizan habitualmente en abdomen y pelvis, aportaba algún beneficio. Se basaron para ello en las propiedades de la Resonancia 3T, que aporta unas mejorías técnicas importantes que hacen que sea utilizada en campos como, por ejemplo, la neurorradiología. Este estudio, en concreto, es importante porque fue el primero que apareció centrado en el cáncer de endometrio con este tipo de campo magnético. Sin embargo, observaron que el uso de campos magnéticos de alta intensidad no se puede extrapolar al cuerpo en general, por los artefactos que aparecen, fundamentalmente, en mujeres obesas, donde se presenta el

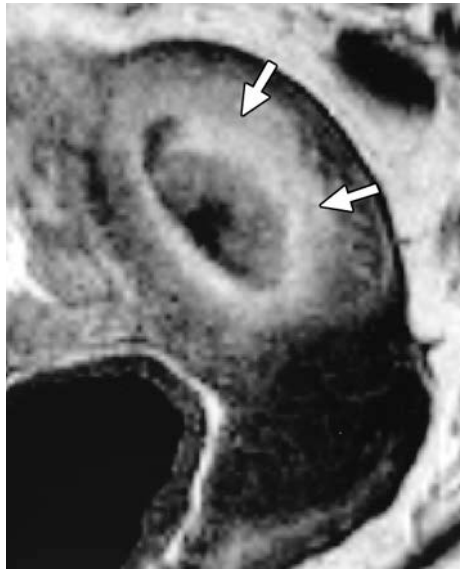
“efecto dieléctrico” debido a una reducción del poder de penetración de la radiofrecuencia. Estos artefactos puede reducirse utilizando un gel sobre la pared anterior del abdomen de la paciente.

Como conclusiones, Torricelli et al. demostraron que la resonancia con 3T muestra una alta especificidad (93%) y un valor predictivo positivo del 100% si se compara con los resultados de la anatomía, pero, sin embargo, no mostró una clara superioridad sobre los campos magnéticos bajos, aunque sus resultados son igual de precisos que el valor más alto que se puede obtener con los campos de baja intensidad. Por lo tanto, no se justifica el uso rutinario de la Resonancia con 3Tesla, debido fundamentalmente a problemas técnicos, organizativos y de coste.



Utsunomiya D et al., 2004. Útero de mujer postmenopáusica con adenomiosis.

Sin contraste, no se objetiva tumoración.



Utsunomiya D et al., 2004. Mismo caso tras administrar contraste.

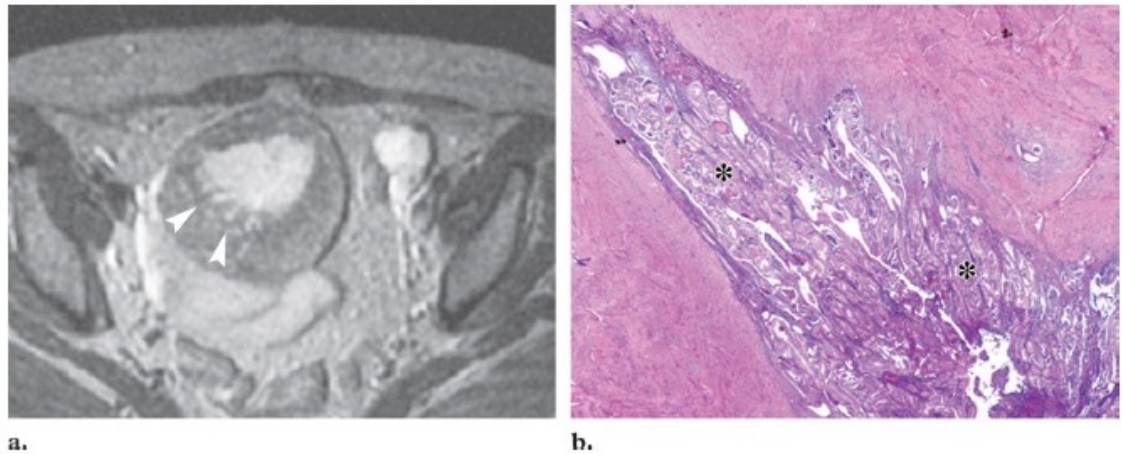
Captación anormal de contraste en zona interna del miometrio.

Con la Resonancia, además, se han intentado buscar coeficientes que pudieran aplicarse a la imagen, obteniendo, mediante fórmulas matemáticas, datos que sirvieran para diferenciar patologías malignas de benignas, e, incluso, el tipo de patología de que se trata; así, el ADC (Coeficiente de Difusión Aparente) ha sido valorado en diferentes estudios, mostrando valores más bajos en lesiones no malignas del endometrio (Shen SH et al., 2008), y, dentro de las lesiones malignas, siendo más alto en el cáncer de cérvix que en el cáncer de endometrio, estableciendo el punto de corte en $70 \times 10^{-5} \text{ mm}^2/\text{segundo}$ (Lin YC et al., 2001). Estos coeficientes podrían ser de utilidad para esclarecer casos en los que la imagen por sí misma no es capaz de ayudarnos a llegar a un diagnóstico preciso.

En la mayoría de los estudios, se considera que la Resonancia tiene una sensibilidad entre el 74 y el 87% para determinar el grado de invasión miometrial (Pakkal MV et al., 2004). Es por estas cifras tan dispares por lo que no acaba de

avalarse la RM como una prueba prequirúrgica a realizar necesariamente. Sin embargo, Cunha et al. demostraron, con su estudio en 2001, que los resultados eran prácticamente intercambiables entre la Resonancia Magnética y el estadiaje quirúrgico. Münstedt K et al. (2004) recomiendan realizarla si la exploración ginecológica sugiere un estadio avanzado, pero consideran que puede omitirse en estadios iniciales, dato que también reflejan Vorgias G et al. (2002) entre sus recomendaciones sobre las pruebas de imagen en la patología maligna de los genitales internos:

- En el caso del cáncer de cérvix, la Resonancia es mejor que la Tomografía Axial para valorar la invasión parametrial, la infiltración miometrial y el tamaño tumoral, siendo, sin embargo, muy semejantes para la detección de ganglios positivos.
- En el cáncer de ovario, ambas pruebas son semejantes, pero parece que la Tomografía con contraste obtiene mejores resultados, aunque de manera muy sutil.
- Para el cáncer de endometrio, no debe realizarse ninguna prueba de imagen si es un tumor endometriode grado 1, y, en el resto de los casos, recomienda realizar una Resonancia con contraste.
- La Resonancia Magnética Nuclear sin contraste queda relegada únicamente al estudio del cáncer de cérvix.



Tamai et al. (2005). Carcinoma de endometrio en útero con adenomiosis, con aparente invasión miometrial (a), que se descarta en el análisis microscópico (b).

Los factores que pueden provocar errores de diagnóstico con la Resonancia son múltiples, ya que las imágenes que se obtienen deben ser interpretadas, y es por esto que pueden considerarse patologías benignas como malignas. En el caso que nos ocupa, puede haber falsos positivos por la presencia de un pólipo, un mioma, la aparición de piometra o la atrofia endometrial (Yamashita Y et al.). Además, la adenomiosis (como comentaremos posteriormente) presenta unas imágenes en RM que pueden dificultar el diagnóstico diferencial con un cáncer de endometrio infiltrante, distinción que se ve facilitada por el uso de contraste (Tamai K et al., 2005). Si el útero es de pequeño tamaño, o está en retroversión, también habrá errores de estadificación, del mismo modo que, si el tumor se presenta como una masa grande polipoidea, la distorsión de la zona de unión dificultará valorar el grado de infiltración (Lee EJ et al., 1999; Sironi S et al., 1992). Por último, también hay diferencias en cuanto a la imagen que se obtiene después de haber tomado una biopsia endometrial, y, en el caso de que haya coágulos en la cavidad, se dificulta en gran medida la valoración de la presencia de infiltración cervical (Hricak H et al., 1987).

La adenomiosis se asocia al cáncer de endometrio en un 19.4% (Greenwood SM, 1976). En imágenes de Resonancia en secuencia T2, la adenomiosis se muestra como un aumento del tamaño uterino, con zonas hipointensas, poco definidas, con una zona de unión desdibujada y con un miometrio hipertrófico con señal heterogénea (Utsunomiya D et al., 2004). Todo esto hace que sea muy dificultoso determinar el margen de un cáncer de endometrio en estos casos, con lo que se producen errores de estadiaje. Para mejorar esta detección, se recomienda utilizar imágenes en T1 con contraste en fase temprana, porque se distingue mucho mejor la invasión miometrial que en T2.



Manfredi R et al., 2004. Afectación cervical por cáncer de endometrio.

Kinkel K et al. realizaron un metaanálisis en 1999, con el fin de esclarecer cuál era el mejor método de imagen para valorar la infiltración en el cáncer de endometrio. Llegaron a la conclusión de que la Resonancia Magnética con contraste es superior a la RM sin contraste y a la ecografía transvaginal. Con respecto a la Tomografía Axial Computerizada (TAC), no se pudo llegar a aseverar cuál era más preciso, por la escasez de estudios publicados sobre el uso dla TAC en esta patología, pero sí

parecía que la RM era, en parte, superior, pero la TAC mostraba una mayor sensibilidad que la Resonancia y la ecografía para detectar la presencia de ganglios patológicos. Al final de su artículo, realizan una serie de recomendaciones, como, por ejemplo, que si se trata de una masa grande, la primera prueba de imagen a realizar sería la RM o la TAC, y, en cambio, si a la exploración se constata que el útero no está aumentado de tamaño o en la biopsia de endometrio se obtiene un grado 1, recomiendan no realizar más pruebas de imagen previas a la cirugía, por la baja probabilidad de invasión cervical, miometrial o de ganglios. Finalmente, si se sospecha afectación cervical o si la biopsia nos informa de un alto grado papilar o un células claras, se recomienda realizar RM o TAC para valorar el grado de extensión, puesto que en estos casos, el riesgo de extensión es mayor.

La invasión miometrial profunda es un factor pronóstico muy importante en el cáncer de endometrio, ya que, al ser predictor de posibles metástasis ganglionares, afecta tanto al tratamiento como al pronóstico de la enfermedad. Así, la supervivencia a 5 años es muy diferente en función del grado histológico, siendo del 89% en los grado 1 y de solamente el 58% en los grado 3. Frei KA et al. (2000) demostraron, en otro metaanálisis, que con un 50% de invasión miometrial, se multiplica por 6 o por 7 la prevalencia de ganglios pélvicos y paraaórticos comparado con los casos que presentan una invasión menor del 50%. Por lo tanto, concluyen que, en estos casos, la cirugía debería ser más agresiva, incluyendo linfadenectomía pélvica y paraaórtica. Sin embargo, no existe un consenso acerca de cómo elegir los pacientes que se podrían beneficiar potencialmente de este tratamiento más agresivo.

Con respecto a los ganglios, se considera que la Resonancia en T2 consigue mejores imágenes que en T1, y que el uso del contraste hace que se facilite aún más su observación. Sin embargo, pese a detectar bien los ganglios, no es especialmente útil para distinguir si son metastásicos o no. Se considera que si aparece una necrosis central en el ganglio, es metastásico, pero esta necrosis aparece en todos los ganglios superiores a 2 centímetros, patológicos o no. Otro criterio que se utiliza para esta valoración es el del tamaño, siendo considerado un ganglio como positivo si es superior a 1 centímetro (Manfredi R et al., 2004).

En 1997, Scheidler J et al. realizaron un metaanálisis acerca de la detección de adenopatías en el cáncer de cérvix, comparando los estudios donde utilizaban linfangiografía, TAC y RMN. No observaron claras diferencias, aunque parecía que la Resonancia era levemente mejor para detectarlas. La linfangiografía se descartó por ser una prueba invasiva que no aportaba más información que las pruebas de imagen.

En el estudio de Subak LL et al. en 1995, aunque centrándose en el cáncer de cérvix, ya informaban de que la Resonancia Magnética es mejor que la Tomografía Computerizada para valorar el tamaño tumoral, la invasión superficial o la profunda (ya que la TAC no distingue entre tejido sano y tumoral) y la invasión parametrial, además de para evaluar el estadio y, con ello, determinar cuáles son las mejores candidatas a cirugía. En este mismo estudio, se mostraron iguales los resultados tanto de TAC como de RMN para la detección de adenopatías. Esto mismo había sido ya publicado por Kim SH et al. en 1993, con un 76% de precisión para diagnosticar la invasión del estroma cervical.

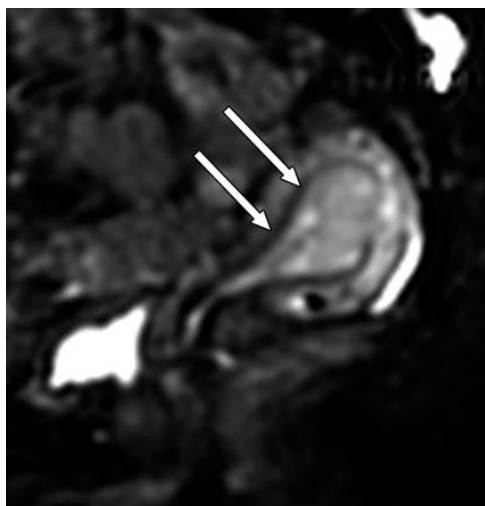


Tamai K et al., 2005. Imagen atípica de adenomiosis.



Tamai K et al., 2005. 20 días después, la imagen es la típica
de la adenomiosis, como se confirmó tras la cirugía.

Con respecto a la ecografía, se considera que la valoración debe realizarse por vía transvaginal, ya que se ha mostrado superior a la vía abdominal para determinar el grosor endometrial, que en circunstancias normales en una mujer postmenopáusica no debería sobrepasar los 5 milímetros de espesor (Robertson G et al., 2003). En la comparación entre la Resonancia y la ecografía, los resultados se muestran similares en cuanto a la valoración del grado de infiltración. Del Maschio A et al. (1993) no detectaron diferencias entre el estadio diagnosticado por la ecografía y por la Resonancia, y, aunque parecía haber mejor imagen con la Resonancia para la valoración de la presencia o no de infiltración, lo cierto es que no se encontró significación estadística que avalara ese dato. La ecografía presenta las ventajas de que es más barata y puede reproducirse el número de veces que sea necesario, pero requiere más experiencia que la Resonancia Magnética para su interpretación, siendo más subjetiva a la hora de valorar las imágenes (Cagnazzo G et al., 1992).



Shen SH et al., 2008. Zona de unión endometrio-miometrio respetada.

Se considera, además, que la Resonancia resulta útil en el estudio previo al tratamiento del cáncer de endometrio, ya que aporta una orientación importante sobre el tipo de cirugía a realizar y el volumen a irradiar, en caso de enfermedad muy avanzada en la que se opte por la radioterapia como primera opción terapéutica (Taïeb S et al., 2002), o en mujeres muy obesas de avanzada edad en las que también se decida optar por este tratamiento (Lien HH et al., 1991). Hardesty LA et al. (2000) consideran que las fundamentales ventajas de la Resonancia preoperatoria en cáncer de endometrio serían, por una parte, obtener una información más precisa previa a la cirugía que poder transmitir a la paciente, siendo útil, además, para la organización de los quirófanos al ser capaces de hacer una valoración primaria del tiempo quirúrgico requerido para esa intervención, y, por otra parte, evitar las linfadenectomías innecesarias y, por tanto, la morbilidad asociada a las mismas. Pero, por otro lado, los mismos autores informan de que no han encontrado diferencias entre la Resonancia preoperatoria y el estadiaje intraoperatorio, siendo la RM una prueba de elevado coste (466 \$ en su estudio en el año 2000), sin que quede justificado su uso rutinario en la valoración prequirúrgica del estadio.

Por su parte, Schwartz LB et al. (1994) llevaron a cabo un estudio sobre costes donde se realizaba una Resonancia a mujeres que, en un principio, habían sido consideradas quirúrgicas. Debido al resultado de la RMN, el 73% o bien no se operó, o bien recibió una cirugía menos agresiva de lo inicialmente previsto, con lo cual se llegó a la conclusión de que la realización de la prueba, aparte de mostrar un beneficio para la paciente, reducía, además, los gastos sanitarios.

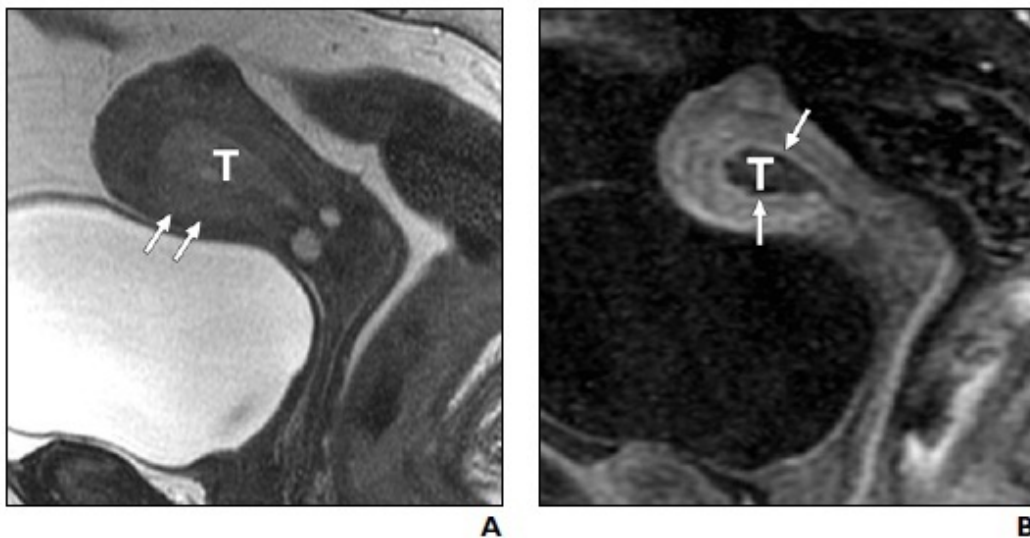


Sala E et al., 2007. Infiltración miometrial en pared anterior.

Para evitar errores y obtener mejores resultados, hay que mejorar los protocolos de Resonancia Magnética. En el estudio de Sala E et al. en 2007, se establecen una serie de recomendaciones, e informan de ciertas causas de errores en el diagnóstico con el uso de la Resonancia para el estudio del cáncer de endometrio.

- Recomendaciones:
 - o Para valorar la profundidad de la invasión miometrial es preferible utilizar secuencias T1 con 3D que las T2.
 - o En la fase inicial se valora mejor la línea subendometrial.
 - o En el primer minuto es cuando se observa el máximo contraste entre el miometrio externo y el interno, por lo que permite diferenciar invasión profunda de superficial, y por tanto, establecer el diagnóstico de un estadio IA o un IB.
 - o Entre el segundo y el tercer minuto, se produce el máximo contraste entre la tumoración y el miometrio.

- o Entre el cuarto y el quinto minuto, se obtienen imágenes para poder excluir la invasión del estroma cervical.
- Causas de errores en el diagnóstico:
 - o Pérdida de definición de la zona de unión (sólo se observa realce subendometrial en el 50-60% de los casos).
 - o Distensión de la cavidad por la presencia de un tumor de tipo polipoide que comprima el miometrio.
 - o Pobre contraste entre la tumoración y el miometrio.
 - o Tumor que se extiende a los cuernos uterinos.
 - o Enfermedad microscópica.
 - o Coexistencia de patología benigna (miomas, adenomiosis...).
 - o Anomalías congénitas uterinas.



Sala E et al. (2007). A) No se distingue bien la anatomía. B) En T1 con contraste, se visualiza línea de realce endometrial intacta, descartando infiltración.

Además, en el mismo artículo, se hacen una serie de recomendaciones acerca del protocolo a seguir para la realización de la prueba:

- Ayuno durante las 4 – 6 horas previas a la realización de la prueba, o bien, uso de agentes antiperistálticos previo al estudio.
- Vaciar la vejiga, ya que, si está llena, produce artefactos en las imágenes en T2.
- Decúbito supino.
- Con respecto a la secuencia:
 - T1 axial con campo de visión amplio para valorar tanto la pelvis como el abdomen superior, en busca de adenopatías o de cambios óseos.
 - T2 de alta resolución axial y sagital para el estudio de la tumoración.
 - T1 con contraste en los planos sagital, axial y oblicuo, para valorar la extensión miometrial y cervical.
- Con respecto al tiempo:
 - En el primer minuto, observar la zona subendometrial para detectar una posible invasión superficial; en mujeres postmenopáusicas, en ocasiones esta zona de unión es indistinguible.
 - En la fase de equilibrio, se estudia una posible invasión miometrial profunda.
 - En la fase tardía se descarta invasión cervical.
- Se recomienda valorar la interfase tumor-miometrio en, al menos, dos planos diferentes.

Centrándonos en la imagen que se obtiene, en la secuencia T1 sin contraste el endometrio es isointenso con el carcinoma, lo que impide su diferenciación y podría hacer que pasase desapercibido. En T2, en cambio, el tumor puede mostrar una señal

de alta intensidad, pero es más típicamente heterogéneo, e, incluso, puede mostrar una baja señal. Tras la administración de contraste endovenoso, el miometrio interno muestra mayor avidez que el externo, y se observa un máximo contraste entre ambos, aproximadamente, a los 50 segundos de la administración. En general, el cáncer de endometrio se realza con contraste antes que el endometrio normal, pero más tarde que el miometrio adyacente, por lo que se pueden detectar tumoraciones pequeñas, incluso las que están contenidas únicamente en el endometrio.



Torricelli P et al. (2008). Carcinoma de endometrio con zona de unión

adelgazada en pared anterior que no se delimita claramente.



Torricelli P et al. (2008). Tras administración de contraste, línea de realce subendometrial

irregular pero continua. Sugiere infiltración miometrial de menos del 50%.

Sala E et al. (2007), además, establecen, basándose en la clasificación antigua de la FIGO, qué imágenes se obtienen en función del estadio de enfermedad del que se trate. Se muestran los datos principales en la siguiente tabla.

IMÁGENES EN RESONANCIA	
ESTADIO I	
IA	Zona de unión intacta y banda de realce subendometrial temprano. Línea tumor-superficie miometrial es clara y regular.
IB	Disrupción o irregularidad de la zona de unión. Irregularidad de la línea tumor-miometrio.
IC	Tumor de baja intensidad de señal en la fase de equilibrio en miometrio externo.
ESTADIO II	
IIA	Engrosamiento del orificio interno y el canal endocervical preservando baja señal del estroma cervical.
IIB	Disrupción del estroma cervical con tumor de alta señal en T2. Diferenciar de tumor endometrial protruyendo en canal, con baja señal en la fase tardía.
ESTADIO III	
IIIA	Disrupción de la serosa con extensión directa a grasa parametrial.
IIIB	Pérdida de la baja señal en la pared vaginal superior.
IIIC	Adenopatías.
ESTADIO IV	Pérdida de la baja señal en recto o en vejiga. Metástasis a distancia, ascitis, nódulos peritoneales (éstos, mejor en la fase tardía del contraste).

En resumen, la Resonancia Magnética Nuclear es útil para el estudio preoperatorio y para planificar la cirugía al determinar la profundidad de la invasión miometrial, la invasión del estroma cervical, la afectación de ganglios linfáticos y la diseminación metastásica. Además, aporta información sobre el tamaño tumoral, el tamaño del útero o la presencia de ascitis, aparte de valorar los anejos; todo esto ayuda a decidir el tipo de cirugía a realizar, ya sea vaginal, abdominal o, incluso, laparoscópica. Además, en mujeres con alto riesgo quirúrgico debido a comorbilidades, es útil para planear tratamientos no quirúrgicos.

Por lo tanto, como hemos visto, en general, se acepta el uso de la Resonancia preoperatoria, pese a no estar incluida por la FIGO en el estadiaje. Sin embargo, en la experiencia clínica en nuestro hospital, hemos venido observando una cierta discrepancia entre los resultados de la Resonancia Magnética prequirúrgica, con respecto al estadio de la enfermedad, y el estadiaje quirúrgico posterior. Esto nos ha hecho preguntarnos si, analizando los resultados, podríamos, incluso, tener que plantearnos si es, en nuestro medio, una prueba diagnóstica necesaria en todas nuestras pacientes como diagnóstico previo a la cirugía, o si, tal vez, deberíamos excluirla de nuestro protocolo de estadiaje del cáncer de endometrio. Por este motivo, nos decidimos a realizar el estudio cuyos resultados se muestran en esta tesis doctoral.

OBJETIVOS:

- Comparar los resultados prequirúrgicos de la Resonancia Magnética con los hallazgos posteriores en la cirugía y la anatomía patológica de las piezas quirúrgicas
- Valorar la correlación entre los marcadores moleculares y el grado de infiltración tumoral
- Establecer el valor predictivo del estadio quirúrgico final de Resonancia Magnética Nuclear y marcadores moleculares, aisladamente o de manera combinada

MATERIAL Y MÉTODOS

Casos analizados:

Se estudiaron las historias de las pacientes con cáncer endometrial que fueron operadas en nuestro servicio entre el 1 de Enero de 2007 y el 31 de Diciembre de 2011, excluyendo los casos de sarcoma endometrial. En éstas, se seleccionó a las pacientes a las cuales se les había realizado una Resonancia Magnética previa a la cirugía.

Posteriormente, se recogieron los datos, tanto del informe radiológico de la Resonancia Magnética como del informe anatomopatológico de la pieza quirúrgica, acerca del estadio de la enfermedad. Puesto que el intervalo en que se realizaron las cirugías incluía el periodo en que se realizó el cambio en el estadiaje propuesto por la FIGO, se decidió emplear el sistema FIGO 2009 para unificar los datos, incluyendo los antiguos estadios IA y IB en un mismo grupo.

Con todo esto, se obtuvieron los datos de 91 pacientes operadas, cuyo tipo histológico de cáncer endometrial se muestra en la siguiente tabla:

91 pacientes operadas por cáncer de endometrio con RMN prequirúrgica		
Histología	Número Casos	Porcentaje Casos
Endometrioide	70	76.92%
Papilar seroso	5	5.49%
Células claras	3	3.30%
Mixtos	13	14.29%

De los casos seleccionados, se muestran a continuación los estadios desglosados predichos por Resonancia y reales tras la cirugía.

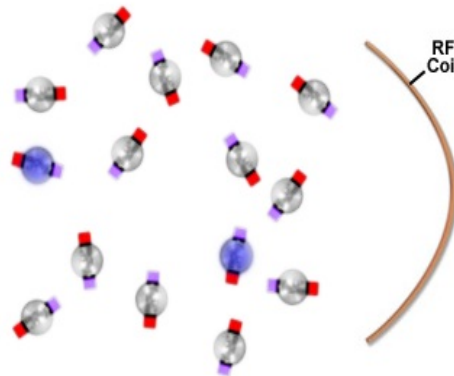
ESTADIO	Por Resonancia Magnética		En cirugía	
	Nº Casos	Porcentaje	Nº casos	Porcentaje
IA	47	55.95%	25	29.76%
IB	23	27.38%	27	32.14%
II	8	9.5%	12	14.29%
IIIA	1	1.19%	12	14.29%
IIIB	1	1.19%	1	1.19%
IIIC	2	2.38%	6	7.14%
IVA	2	2.38%	0	0%
IVB	0	0%	1	1.19%

La Resonancia Magnética:

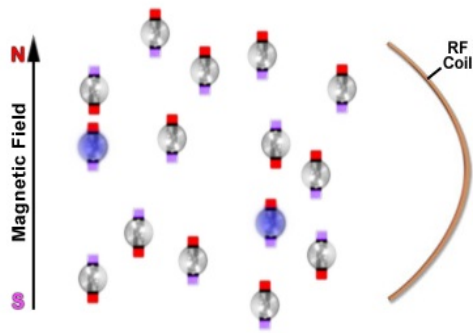
La Resonancia Magnética Nuclear consiste en la obtención de imágenes basada en las propiedades magnéticas de los tejidos. La historia de su aparición comienza en 1971, cuando Godfrey Hounsfield fabrica un aparato de rayos X combinado con un ordenador, que obtenía imágenes a través de una serie de algoritmos algebraicos, idea que ya había sido propuesta por Allan Cormack en 1957.

Por otra parte, en 1959, J. R. Singer propuso que la Resonancia Magnética Nuclear podría utilizarse para estudiar los diferentes tejidos como herramienta de diagnóstico en Medicina. Raymond Damadian, en 1969, diseñó un sistema para detectar los primeros síntomas de cáncer en el organismo a través de esta técnica, y demostró, en su trabajo publicado en 1971, que el tejido tumoral tiene diferente resonancia magnética que el tejido sano. Tras analizar este estudio, Paul Lauterbur llegó a la conclusión de que los datos obtenidos por Damadian eran insuficientes, e ingenió un sistema para reconstruir una imagen a partir de esos datos, para obtener un mapa del tejido. Para esto, ideó un sistema basado en un campo magnético fuerte y uno más débil desplazable para medir la intensidad de señal en cada punto. Mientras tanto, Peter Mansfield llegaba a la misma idea con sus estudios, llegando en 1976 a desarrollar una técnica ultrarrápida llamada “ecoplanar” para el diagnóstico de lesiones anatómicas en milésimas de segundo.

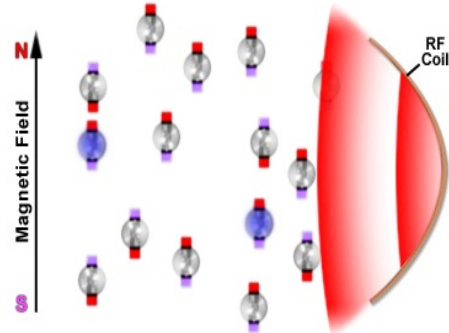
En cuanto al mecanismo por el cual se obtienen la imagen, la base de la misma se encuentra en los núcleos de los átomos que contienen un número impar de protones o de neutrones, ya que tienen un momento magnético, que describe la fuerza y la dirección del campo magnético microscópico que rodea al núcleo. En la siguiente imagen, se representan los protones alineados aleatoriamente, en estado de reposo.



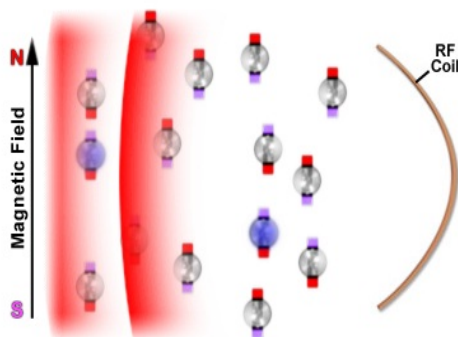
En presencia de un campo magnético externo, constante y fuerte, parte del núcleo se alinea con el campo magnético, y al aplicar un pulso de radiofrecuencia, parte de los protones pasan a alinearse en sentido contrario al que se encontraban inicialmente. Posteriormente, al dejar de aplicarse el pulso de radiofrecuencia, esos protones giran para volver a alinearse de la forma en que estaban antes de aplicarlo, lo que produce un momento magnético, que, al interaccionar con el campo externo, hace que el núcleo inicie un movimiento de rotación, haciéndolo cada núcleo a una frecuencia característica, que es proporcional a la fuerza del campo magnético. Este movimiento rotacional es el que se mide y es transformado en una imagen a través de un programa informático.



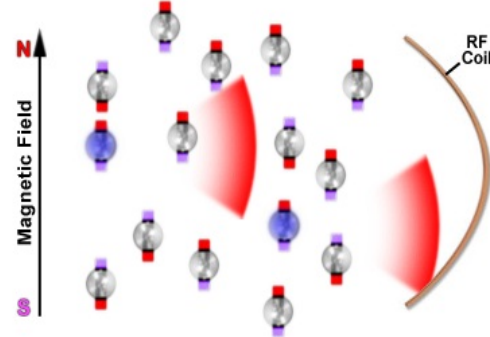
Protones alineados al aplicar un campo magnético constante.



Se aplica un pulso de radiofrecuencia.



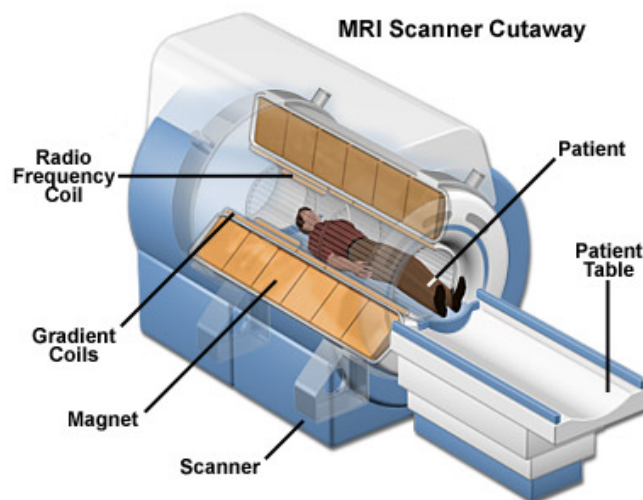
El pulso hace que parte de los protones se alineen en sentido contrario.



Al volver a su posición original al dejar de aplicar el pulso, los protones emiten una señal medible.

Los aparatos para la obtención de imágenes por Resonancia Magnética están conformados por múltiples piezas, siendo la más importante de ellas el imán superconductor, que genera un campo magnético constante de gran intensidad (actualmente, los más utilizados son los de intensidades de campo entre 0.5 y 1.5 Teslas). Este campo hace que los momentos magnéticos de los núcleos de los átomos se alineen en dos direcciones (paralela o antiparalela, según si sus vectores se encuentran en la misma dirección o en la opuesta). La intensidad del campo y el momento magnético del núcleo determinan la frecuencia de resonancia de los núcleos, así como la proporción de núcleos que se encuentran en cada uno de los dos estados.

Los átomos que poseen el mismo momento magnético (por ejemplo, todos los átomos de hidrógeno) responden de la misma manera al campo creado por el imán, y se detectarían señales sin poder distinguir desde qué zona se envían. Para evitar esto, el aparato de Resonancia Magnética cuenta con unas bobinas de gradiente, cada una de las cuales genera un campo magnético en una frecuencia determinada, siendo así posible asignarle a cada región del espacio una frecuencia diferente que sirva para distinguirla de las demás.



Partes del aparato de Resonancia Magnética: bobinas de gradiente,

bobina de radiofrecuencia e imán superconductor.

Se pueden utilizar múltiples protones, aunque, en general, el más utilizado es el protón de hidrógeno (^1H , que resulta más estable que el tritio ^3H), debido a la abundancia del mismo en el agua de los tejidos, motivo por el cual se utiliza para prácticamente todas las imágenes por Resonancia Magnética.

La cantidad de protones alineados con el campo magnético puede variar aplicando señales de radiofrecuencia, lo que puede ser utilizado para medir el tiempo de relajación, es decir, la vuelta al equilibrio de la magnetización, que se valora por el eco emitido por los protones cuando se relajan, que recibe el nombre de "spin". Se pueden medir dos formas de relajación, longitudinal o transversal, y, cada una, presenta una constante de tiempo propia, respectivamente, T1 y T2.

La ventaja de la Resonancia Magnética Nuclear frente a la Tomografía Axial Computerizada reside en que, mientras la segunda sólo se basa en una propiedad del tejido (la densidad), la Resonancia puede obtener mejor contraste entre tejidos en función de la secuencia de imagen que se seleccione, pudiendo utilizar secuencias de pulso diseñadas para enfatizar T1, T2 o diferencias en la densidad de los protones.

En cuanto a los agentes de contraste paramagnético, que se administran por vía endovenosa, los más empleados habitualmente en la clínica son los basados en el gadolinio, que actúa en la Resonancia de manera similar a como actúan los contrastes yodados en la Tomografía.

Análisis estadístico:

La correlación entre el estadio predicho por la Resonancia Magnética y el estadio quirúrgico real se estudió por el test de correlación de Spearman. Se consideraron valores estadísticamente significativos aquellos con una “p” inferior a 0.05.

Para realizar este estudio estadístico, la clasificación del estadiaje se simplificó y se convirtió en una clasificación numérica como se muestra a continuación:

Estadio	Clasificación numérica
IA	1
IB	2
II	3
Enfermedad fuera del útero	4

RESULTADOS:

Al analizar los datos obtenidos mediante el uso del test de Spearman, se encontró una correlación estadísticamente significativa entre el estadio tumoral predicho por Resonancia y el estadio quirúrgico ($p < 0.0001$, $r = 0.43$), pero este dato sólo era levemente mejor que la correlación hallada entre el grado tumoral y el estadio quirúrgico ($p = 0.0001$, $r = 0.40$). Finalmente, también había una correlación estadísticamente significativa con la edad. En la siguiente tabla se muestra la

correlación entre todas las variables clínicas y moleculares con el estadio final del tumor.

	r	p
Resonancia Magnética	0.43	<0.0001
Grado 3 vs 1 y 2	0.40	0.0001
RP	-0.30	0.0038
RE	-0.21	0.046
Edad	0.23	0.03
c-erb-B2	0.13	0.29
P53	0.13	0.22
Ki67	0.16	0.12
Bcl2	-0.03	0.79
Cadherina-E	-0.07	0.52

Además, se encontró una fuerza de asociación negativa estadísticamente significativa entre los receptores de progesterona (RP) y de estrógenos (RE) y el estadio quirúrgico.

El resto de las variables analizadas no mostró datos significativos.

Además, sólo había una coincidencia completa entre el estadio quirúrgico y el predicho por Resonancia en 43 casos de los 91, es decir, únicamente en un 47.2%.

Tabla I: Casos totales	Nº de casos	Porcentaje
Estadiaje Correcto	43	47.2%
Estadiaje Incorrecto	48	52.8%
Infraestadiaje	38	41.8%
Sobreestadiaje	10	11%

A continuación, pasaremos a desglosar los datos obtenidos en diferentes tablas para facilitar el estudio de los mismos.

El 11% de los casos, es decir, 10 de los 91 analizados, estaban sobreestadiados por Resonancia, como se muestra en la siguiente tabla:

Tabla II: Casos sobreestadiados		
Número de caso	Estadio por Resonancia	Estadio final
1	IB	IA*
2	IB	IA*
3	IB	IA*
4	IB	IA*
5	II	IA*
6	II	IB
7	II	IB
8	IIIA	IB
9	IIIC	IB
10	IVA	IIIA

*: Pacientes que hubieran recibido cirugía innecesaria

De estos casos, 5 pacientes recibieron una linfadenectomía innecesaria dado su estadio real, con lo que aumentó su riesgo de posibles complicaciones quirúrgicas debido a la cirugía ampliada, pero ello no resultó en un daño clínico a las pacientes, ya que no influyó en su posible tratamiento adicional posterior.

El 41.8% de los casos, es decir, 38 pacientes de las 91, estaban infraestadiados por Resonancia Magnética:

Tabla III: Casos infraestadiados					
Número de caso	Estadio por Resonancia	Estadio final	Número de caso	Estadio por Resonancia	Estadio final
1	IA	IB	20	IA	IIIA
2	IA	IB	21	IA	IIIA
3	IA	IB	22	IA	IIIC ⁽¹⁾
4	IA	IB	23	IA	IIIC ⁽¹⁾
5	IA	IB	24	IB	II
6	IA	IB	25	IB	II
7	IA	IB	26	IB	II
8	IA	IB	27	IB	II
9	IA	IB	28	IB	IIIA
10	IA	IB	29	IB	IIIA
11	IA	IB	30	IB	IIIA
12	IA	IB	31	IB	IIIA
13	IA	IB	32	IB	IIIB
14	IA	II	33	IB	IIIC ⁽²⁾
15	IA	II	34	IB	IIIC ⁽²⁾
16	IA	II	35	II	IIIA
17	IA	II	36	II	IIIC ⁽²⁾
18	IA	IIIA	37	IIIB	IIIC ⁽²⁾
19	IA	IIIA	38	IVA	IVB

1.Estadio que requería tratamiento adicional, no reconocido por Resonancia.

2.Correcta estrategia quirúrgica indicada por Resonancia, modifica tratamiento adyuvante.

En estos casos infraestadiados, pese a ser un número elevado (41.8% de las pacientes), si realizamos un análisis más en profundidad, lo que observamos es que, en la práctica, sólo dos casos de los infraestadiados hubieran recibido un tratamiento insuficiente, al ser clasificados como IA por la Resonancia Magnética cuando, en realidad, se trataban de un estadio IIIC. Esto habría hecho que, únicamente en estos dos casos, se hubiera dejado de reconocer el estadio real si hubiéramos basado el tipo de cirugía únicamente en la valoración por Resonancia, al no llevar a cabo linfadenectomía por realizar la cirugía ampliada sólo a los estadios presupuestos IB o mayor. Por tanto, estos dos casos, al recibir una cirugía insuficiente, son los únicos en los cuales el pronóstico de las pacientes podría haberse visto afectado por el estadiaje incorrecto.

Por otra parte, se presentan otros 4 casos en los cuales la estrategia quirúrgica habría sido la correcta (por realizarse linfadenectomía al presuponerse un estadio IB), aunque el tratamiento adyuvante y el pronóstico es diferente si se trata de un estadio IB o de un IIIC. Sin embargo, es una situación con la que no nos encontramos, puesto que, como comentábamos, se realiza la linfadenectomía de todos modos, y el análisis anatomopatológico corrigió el error de estadiaje, no suponiendo diferencia en estos pacientes con respecto a su tratamiento.

Con todo esto, si nos centramos en la repercusión clínica, el fallo de estadiaje sería únicamente de un 2.2%, en lugar del 52.8% de discrepancia que se observa inicialmente al analizar los datos, que resulta mucho más aceptable que lo comentado previamente, ya que, pese a lo elevado de la cifra de estadiajes incorrectos, al menos éstos no tienen relevancia desde el punto de vista clínico.

Dado que los datos que recogimos, como comentábamos, nos resultaron alarmantes inicialmente, al presentar un porcentaje de acierto muy inferior a lo esperado en nuestra población general con cáncer de endometrio, nos planteamos hasta que punto estaban influyendo en nuestras indicaciones quirúrgicas unos datos erróneos por parte de la Resonancia.

Esto nos intrigaba, especialmente, en los casos de Carcinoma Endometrial de Tipo Endometrioides o Tipo I que presentaban un grado histológico 1 ó 2, ya que estos casos son los que, en principio, podrían recibir una cirugía menos agresiva (realizando linfadenectomía únicamente en los casos que presentan invasión miometrial profunda), por lo que son, precisamente, en los que mayor importancia tiene realizar un correcto diagnóstico prequirúrgico.

En cambio, todos los carcinomas tipo II (papilar seroso o células claras) o los tipo I con grado histológico 3 son sometidos a cirugía completa siempre que sea viable, además de tratamiento complementario, por ser los que presentan un mayor riesgo de diseminación a distancia.

Por ello, decidimos analizar estos casos por separado, obteniendo los siguientes datos:

Tabla IV: Carcinomas Tipo I con Grado 1 o 2		
	Nº casos (Total: 36)	Porcentaje
Estadiaje Correcto	23	63.9%
Estadiaje Incorrecto	13	36.1%
Infraestadiaje	8	22.2%
Sobreestadiaje	5	13.9%

En este subgrupo, 23 casos recibieron un adecuado estadiaje prequirúrgico por Resonancia, lo que corresponde a un 63.9% de los casos, dato mucho más esperanzador que el 47.2% hallado al analizar el grupo al completo.

Con respecto a los fallos de estadiaje, 8 casos recibieron un infraestadiaje (22.2%), y 5, sobreestadiaje (13.9%), como se muestra en las siguientes tablas:

Tabla VI: Carcinomas endometriales tipo I (Grados 1 y 2)		
Sobreestadiados		
Número de caso	Estadio por Resonancia	Estadio final
1	IB	IA
2	IB	IA
3	II	IB
4	II	IA
5	IIIC	IB

Tabla VII: Carcinomas endometriales tipo I (Grados 1 y 2)		
Infraestadiados		
Número de caso	Estadio por Resonancia	Estadio final
1	IA	IB
2	IA	IB
3	IA	IB
4	IA	II
5	IA	II
6	IA	II
7	IA	IIIA
8	IB	IIIA

En cuanto a los casos correctamente estudiados, los datos están recogidos en la siguiente tabla:

Tabla V: Carcinomas endometriales tipo I (Grados 1 y 2)		
Estadía je correcto		
Número de caso	Estadio por Resonancia	Estadio final
1	IA	IA*
2	IA	IA*
3	IA	IA*
4	IA	IA*
5	IA	IA*
6	IA	IA*
7	IA	IA*
8	IA	IA*
9	IA	IA*
10	IA	IA*
11	IA	IA*
12	IA	IA*
13	IA	IA*
14	IA	IA*
15	IA	IA*
16	IA	IA*
17	IA	IA*
18	IB	IB
19	IB	IB
20	IB	IB
21	IB	IB
22	IB	IB
23	II	II

*Evitan correctamente la cirugía ampliada.

Los datos obtenidos en el subgrupo de los carcinomas endometriales tipo I resultan mucho más razonables. Por una parte, el ya comentado 63.9% de estadiaje correcto ya es considerablemente más alentador que el inicial 47.2%. Y, por otra, analizando los datos de infra y sobreestadiaje, se observa que, ni en los 8 casos infraestadiados ni en los 5 casos sobreestadiados, un fallo en la estadificación significó un cambio en el tratamiento final ni en el pronóstico.

DISCUSIÓN:

La Resonancia Magnética Nuclear está aceptada internacionalmente como prueba preoperatoria en el cáncer de endometrio. Así, múltiples autores, como Cunha TM et al. (2001), consideran que los resultados que se obtienen por Resonancia son prácticamente intercambiables con los obtenidos por inspección visual. Parece ser de utilidad tanto para determinar el pronóstico de la paciente como para ayudar a decidir el tratamiento a realizar, siendo útil, por ejemplo, para disminuir el número de linfadenectomías innecesarias (Hardesty LA et al., 2000), aunque matizan que, al no encontrar diferencias entre la Resonancia Magnética prequirúrgica y el estadio intraoperatorio, y contando con el elevado coste de realización de la misma, no pueden justificar su uso de manera rutinaria en el estadiaje prequirúrgico.

Varios autores, por su parte, consideran que es necesario realizar esta prueba en los casos de alto grado o en los carcinomas endometriales tipo II (papilar o células claras), pero coinciden en que no es aconsejable realizarla en mujeres con carcinomas endometriales tipo I de bajo grado (Vorgias G et al., 2002), por la baja probabilidad de invasión cervical, miometrial o de ganglios (Kinkel K et al., 1999), y algunos, incluso,

recomendando realizarla únicamente si la exploración ginecológica sugiere un estadio avanzado (Münstedt K et al., 2004).

En la comparativa con otras pruebas de imagen, el metaanálisis de Kinkel K et al. (1999) ya presentó datos de que la Resonancia con contraste es superior a la Resonancia sin contraste y a la ecografía transvaginal, no obteniendo datos concluyentes sobre la comparativa con la Tomografía.

Por su parte, Subak LL et al. (1995) sí obtuvo datos de interés comparando la Resonancia con la Tomografía, e inclinándose a favor de la primera en cuanto a valoración del tamaño tumoral, invasión superficial o profunda e invasión parametrial, si bien los datos los obtuvo en el estudio del cáncer de cérvix y no del endometrial. Ambas obtuvieron iguales resultados para la detección de adenopatías, al igual que lo publicado por Kim SH et al. en 1993. Por su parte, en la comparación de resultados con la ecografía, no se observan grandes diferencias (Del Maschio A et al., 1993).

En nuestro servicio, hemos venido observando cómo, con una mayor frecuencia de lo esperado, nos encontrábamos con casos en los que los hallazgos de la cirugía no coincidían con los de la Resonancia Magnética preoperatoria. Con esto, decidimos iniciar el estudio de los casos de los últimos años. Los datos que obtuvimos, inicialmente, nos hicieron pensar que nuestra hipótesis era correcta, y que, en nuestro medio, no era adecuado realizar una Resonancia Magnética a las pacientes con cáncer de endometrio, puesto que nuestros resultados eran únicamente de un 47.2% de estadiajes correctos, a diferencia de los habituales en la literatura (entre un 74 y un 87% - Pakkal MV et al., 2004-).

En realidad, anteriores trabajos ya han cuestionado este asunto con resultados semejantes a los que aportamos, como el de Haldorsen IS et al. (2012), en el que en un hospital terciario, equiparable al nuestro, se enviaron Resonancias Magnéticas a tres radiólogos del mismo departamento, obteniendo unos datos de coincidencia, tanto entre éstos como con la anatomía patológica, bastante próximos a los hallados en nuestro estudio, en concreto, en cuanto a la detección de invasión miometrial profunda, de invasión cervical y de metástasis ganglionares.

Sin embargo, al analizar con mayor profundidad nuestros datos, lo que hallamos fue realmente que, pese a esta concordancia tan escasa, lo cierto es que, de cara al manejo clínico de las pacientes, no se observa que se vean perjudicadas por los errores de estadiaje de manera importante, ya que únicamente hubiéramos pasado por alto dos casos en 91 pacientes en los que el infraestadiaje hubiera podido suponer un empeoramiento del pronóstico, por cirugía insuficiente al no realizar linfadenectomía en casos con ganglios afectados.

Esto ya fue advertido por Javitt MC et al. (1987), que en su estudio observó la escasa fiabilidad de la Resonancia Magnética a la hora de valorar la afectación ganglionar.

Actualmente, además, no está tan claro que la linfadenectomía afecte al pronóstico, si acaban por aceptarse definitivamente los estudios de Benedetti Panici P et al. (2008) y el MRC ASTEC trial (2009), que son los dos únicos estudios clínicos randomizados que se han publicado hasta la fecha acerca de la utilidad de la linfadenectomía en los estadios precoces del cáncer de endometrio. En ninguno de

ellos se observó que mejorase la supervivencia, ni por la realización de la linfadenectomía ni por la modificación del tratamiento posterior en función de si los ganglios estaban afectados o no. Estos datos no han sido aún rebatidos por otros estudios con el mismo grado de evidencia, por lo cual, mientras esto no se produzca, el hecho de realizar una cirugía que implica una prolongación del tiempo quirúrgico, con mayor riesgo para la paciente y un mayor coste, no parece justificado, como apoyan otros autores, como Selman TJ et al. (2008), que recomiendan realizar estudios prequirúrgicos como la Resonancia Magnética, conociendo que los resultados han de ser interpretados con cautela, debido a lo variables que son los datos obtenidos de unas series a otras.

De todos modos, aún en el caso de que sigamos considerando que la linfadenectomía es importante, únicamente se hubieran perdido dos casos, que suponen el 2.2% del total de nuestras pacientes, un dato medianamente aceptable, especialmente si se compara con el 52.8% de discrepancia que observado al inicio.

Centrándonos, fundamentalmente, en la actividad clínica, en la mayoría de los centros se suele remitir, siempre que la cirugía sea técnicamente viable, a estadiaje quirúrgico completo a las mujeres con carcinoma endometrial Tipo II (papilar seroso o células claras), y a las pacientes con carcinoma endometrial Tipo I grado 3 (indiferenciados), ya que estos son los casos que tienen más posibilidades de diseminación extrauterina y, por tanto, mayor probabilidad de beneficiarse al administrar un tratamiento adicional posterior, dato que apoya el metaanálisis de Frei KA et al. (2000), que observó un aumento de 6 a 7 veces de la prevalencia de ganglios pélvicos y paraaórticos afectos en los casos con invasión miometrial mayor del 50%, afectando tanto al tratamiento como al pronóstico de la enfermedad.

Esto implica que los casos en los que se puede estudiar si realizar linfadenectomía o no es, únicamente, el grupo de carcinomas Tipo I con grado 1 ó 2, ya que en los otros se realiza cirugía ampliada de todos modos, y es, por tanto, en este subgrupo, en el que es fundamental que la Resonancia preoperatoria nos dé una información fiable de cara a programar la cirugía, ya que la linfadenectomía se restringe únicamente a los casos que presentan invasión miometrial.

Es por esto por lo que decidimos realizar el estudio por separado de los resultados en estas pacientes, obteniendo los datos ya comentados en el apartado de “Resultados”, con un 63.9% de coincidencia plena entre lo predicho por Resonancia y el estadio quirúrgico final, más cercano al habitualmente comentado en la literatura (Pakkal MV et al., 2004).

Analizando en conjunto el subgrupo de pacientes con carcinoma Tipo I, nos encontramos con 17 pacientes de las 36 totales en las que se diagnosticó correctamente que se trataba de un estadio IA, con lo cual el 47,22% de las pacientes de este apartado evitaron correctamente la cirugía ampliada.

CONCLUSIONES:

1. El estadio quirúrgico final se correlacionó significativamente, y en orden descendente, con los hallazgos del estudio por Resonancia Magnética Nuclear prequirúrgico, el grado de diferenciación tumoral, la expresión de receptores hormonales y la edad de la paciente
2. Tan solo se registró coincidencia completa entre los resultados de la Resonancia Magnética Nuclear prequirúrgica y el estadio quirúrgico final en el 47.2% de los casos analizados
3. Del total de pacientes estudiadas, un 41.8% fueron infraestadiadas y un 11% sobreestadiadas mediante la técnica de imagen preoperatoria
4. Como consecuencia de lo anterior, cinco pacientes sobreestadiadas recibieron cirugía más agresiva de la necesaria, y dos pacientes infraestadiadas recibieron cirugía insuficiente, según los protocolos habitualmente manejados en la clínica
5. Si se consideran tan solo las pacientes con carcinomas de tipo endometriode y grado tumoral I o II, en las cuales la invasión miometrial decide el tipo de cirugía, la evaluación prequirúrgica mediante Resonancia Magnética Nuclear evitó una cirugía innecesariamente agresiva en el 50% de los casos

6. En tanto persista el debate sobre la necesidad de practicar linfadenectomía en el abordaje quirúrgico del cáncer de endometrio, el estudio prequirúrgico mediante Resonancia Magnética Nuclear limitado al subgrupo de pacientes con tumores de tipo endometriode y grado histológico I o II permite evitar la morbilidad y los riesgos asociados a la linfadenectomía a una proporción significativa de pacientes

BIBLIOGRAFÍA

- Abeler VM, Kjørstad KE, Berle E. Carcinoma of the endometrium in Norway: a histopathological and prognostic survey of a total population. *Int J Gynecol Cancer* 1992; 2:9.
- Abeler VM, Kjørstad KE. Clear cell carcinoma of the endometrium: a histopathological and clinical study of 97 cases. *Gynecol Oncol* 1991; 40:207.
- Abu-Rustum NR, Zhou Q, Gomez JD, et al. A nomogram for predicting overall survival of women with endometrial cancer following primary therapy: toward improving individualized cancer care. *Gynecol Oncol* 2010; 116:399.
- ACOG Committee Opinion 336. American College of Obstetricians and Gynecologists. Tamoxifen and endometrial cancer. ACOG June 2006; Washington, DC.
- Alcázar JL, Castillo G, Mínguez JA, Galán MJ. Endometrial blood flow mapping using transvaginal power Doppler sonography in women with postmenopausal bleeding and thickened endometrium. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2003 Jun;21(6):583-8.
- Alcázar JL, Galván R, Albela S, Martínez S, Pahisa J, Jurado M, López-García G. Assessing myometrial infiltration by endometrial cancer: uterine virtual navigation with three-dimensional US. *Radiology*. 2009 Mar;250(3):776-83. Epub 2009 Jan 21.
- Alektiar KM, Venkatraman E, Abu-Rustum N, Barakat RR. Is endometrial carcinoma intrinsically more aggressive in elderly patients? *Cancer* 2003; 98:2368.
- Amant F, Moerman P, Neven P, et al. Endometrial cancer. *Lancet* 2005; 366:491.
- American College of Obstetricians and Gynecologists. Tamoxifen and endometrial cancer. ACOG Committee Opinion 336. ACOG June 2006; Washington, DC.

- Astrup K, Olivarius Nde F. Frequency of spontaneously occurring postmenopausal bleeding in the general population. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2004; 83:203.
- Atri M, Nazarnia S, Aldis AE, Reinhold C, Bret PM, Kintzen G. Transvaginal US appearance of endometrial abnormalities. *Radiographics*. 1994 May;14(3):483-92.
- Baekelandt MM, Castiglione M; ESMO Guidelines Working Group (2009). Endometrial carcinoma: ESMO clinical recommendations for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*, May;20 Suppl 4:29-31.
- Bakkum-Gamez JN, Gonzalez-Bosquet J, Laack NN, Mariani A, Dowdy SC (2008). Current issues in the management of endometrial cancer. *Mayo Clin Proc*, Jan;83(1):97-112.
- Barakat RR, Gilewski TA, Almadrones L, et al. Effect of adjuvant tamoxifen on the endometrium in women with breast cancer: a prospective study using office endometrial biopsy. *J Clin Oncol* 2000; 18:3459.
- Barrow E, Robinson L, Alduaij W, et al. Cumulative lifetime incidence of extracolonic cancers in Lynch syndrome: a report of 121 families with proven mutations. *Clin Genet* 2009; 75:141.
- Beiner ME, Finch A, Rosen B, et al. The risk of endometrial cancer in women with BRCA1 and BRCA2 mutations. A prospective study. *Gynecol Oncol* 2007; 104:7.
- Benedetti Panici p, Basile S, Maneschi F, Alberto Lissoni A, Signorelli M, Scambia G, et al. Systematic pelvic lymphadenectomy vs. no lymphadenectomy in early-stage endometrial carcinoma: randomized clinical trial. *J Natl Cancer Inst* 2008;100:1707-16.
- Berchuck A, Rodriguez G, Kinney RB, et al. Overexpression of HER-2/neu in endometrial cancer is associated with advanced stage disease. *Am J Obstet Gynecol* 1991; 164:15.
- Bertelli G, Venturini M, Del Mastro L, et al. Tamoxifen and the endometrium: findings of pelvic ultrasound examination and endometrial biopsy in asymptomatic breast cancer patients. *Breast Cancer Res Treat* 1998; 47:41.

- Bokhman JV. Two pathogenetic types of endometrial carcinoma. *Gynecol Oncol* 1983; 15:10.
- Boronow RC, Morrow CP, Creasman WT, et al. Surgical staging in endometrial cancer: clinical-pathologic findings of a prospective study. *Obstet Gynecol* 1984; 63:825.
- Boruta DM 2nd, Gehrig PA, Groben PA, et al. Uterine serous and grade 3 endometrioid carcinomas: is there a survival difference? *Cancer* 2004; 101:2214.
- Bourne TH, Campbell S, Whitehead MI, Royston P, Steer CV, Collins WP. Detection of endometrial cancer in postmenopausal women by transvaginal ultrasonography and colour flow imaging. *BMJ*. 1990 Aug 18-25;301(6748):369
- Bray, F., et al., Endometrial cancer incidence trends in Europe: underlying determinants and prospects for prevention. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2005. 14(5): p. 1132-42
- Bree RL, Bowerman RA, Bohm-Velez M, Benson CB, Doubilet PM, DeDreu S, Punch MR. US evaluation of the uterus in patients with postmenopausal bleeding: A positive effect on diagnostic decision making. *Radiology*. 2000 Jul;216(1):260-4.
- Breitkopf DM, Frederickson RA, Snyder RR. Detection of benign endometrial masses by endometrial stripe measurement in premenopausal women. *Obstet Gynecol* 2004; 104:120.
- Brinton LA, Berman ML, Mortel R, et al. Reproductive, menstrual, and medical risk factors for endometrial cancer: results from a case-control study. *Am J Obstet Gynecol* 1992; 167:1317.
- Bronz L, Suter T, Rusca T. The value of transvaginal sonography with and without saline instillation in the diagnosis of uterine pathology in pre- and postmenopausal women with abnormal bleeding or suspect sonographic findings. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 1997 Jan;9(1):53-8.
- Buchanan EM, Weinstein LC, Hillson C (2009). Endometrial cancer. *Am Fam Physician*, Nov 15;80(10):1075-80.
- Bussaglia E, del Rio E, Matias-Guiu X, Prat J. PTEN mutations in endometrial carcinomas: a molecular and clinicopathologic analysis of 38 cases. *Hum Pathol* 2000; 31:312.

- Cabanes A, Vidal E, Aragonés N, Pérez-Gómez B, Pollán M, Lope V, López-Abente G. Cancer mortality trends in Spain: 1980-2007. *Ann Oncol*. 2010 May;21 Suppl 3:iii14-20.
- Cagnazzo G, D'Addario V, Martinelli G, Lastilla G. Depth of myometrial invasion in endometrial cancer: preoperative assessment by transvaginal ultrasonography and magnetic resonance imaging. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 1992 Jan 1;2(1):40-3.
- Cancer Research UK. CancerStats: corpus uteri cancer, 2005. <http://info.cancerresearchuk.org/cancerstats/>.
- Cecchini S, Ciatto S, Bonardi R, et al. Screening by ultrasonography for endometrial carcinoma in postmenopausal breast cancer patients under adjuvant tamoxifen. *Gynecol Oncol* 1996; 60:409.
- Christopherson WM, Alberhasky RC, Connelly PJ. Carcinoma of the endometrium: I. A clinicopathologic study of clear-cell carcinoma and secretory carcinoma. *Cancer* 1982; 49:1511.
- Chu J, Schweid AI, Weiss NS. Survival among women with endometrial cancer: a comparison of estrogen users and nonusers. *Am J Obstet Gynecol* 1982; 143:569.
- Cil AP, Tulunay G, Kose MF, Haberal A. Power Doppler properties of endometrial polyps and submucosal fibroids: a preliminary observational study in women with known intracavitary lesions. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2010 Feb;35(2):233-7.
- Clark TJ, Mann CH, Shah N, et al. Accuracy of outpatient endometrial biopsy in the diagnosis of endometrial hyperplasia. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2001; 80:784.
- Cohen I. Endometrial pathologies associated with postmenopausal tamoxifen treatment. *Gynecol Oncol* 2004; 94:256.
- Combination oral contraceptive use and the risk of endometrial cancer. The Cancer and Steroid Hormone Study of the Centers for Disease Control and the National Institute of Child Health and Human Development. *JAMA* 1987; 257:796.

- Creasman WT, Odicino F, Maisonneuve P, et al. Carcinoma of the corpus uteri. FIGO 26th Annual Report on the Results of Treatment in Gynecological Cancer. *Int J Gynaecol Obstet* 2006; 95 Suppl 1:S105.
- Cunha TM, Félix 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; 11:130.
- Cuzick J, Forbes JF, Sestak I, et al. Long-term results of tamoxifen prophylaxis for breast cancer--96-month follow-up of the randomized IBIS-I trial. *J Natl Cancer Inst* 2007; 99:272.
- De Smet F, De Brabanter J, Van den Bosch T, Pochet N, Amant F, Van Holsbeke C, Moerman P, De Moor B, Vergote I, Timmerman D. New models to predict depth of infiltration in endometrial carcinoma based on transvaginal sonography. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2006 Jun;27(6):664-71.
- DelMaschio A, Vanzulli A, Sironi S, Spagnolo D, Belloni C, Garancini P, Taccagni GL. 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.
- Dijkhuizen FP, Brölmann HA, Potters AE, et al. The accuracy of transvaginal ultrasonography in the diagnosis of endometrial abnormalities. *Obstet Gynecol* 1996; 87:345.
- Doherty JA, Cushing-Haugen KL, Saltzman BS, et al. Long-term use of postmenopausal estrogen and progestin hormone therapies and the risk of endometrial cancer. *Am J Obstet Gynecol* 2007; 197:139.e1.
- Dreisler E, Sorensen SS, Ibsen PH, Lose G. Value of endometrial thickness measurement for diagnosing focal intrauterine pathology in women without abnormal uterine bleeding. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2009 Mar;33(3):344-8.
- Eifel PJ, Ross J, Hendrickson M, et al. Adenocarcinoma of the endometrium. Analysis of 256 cases with disease limited to the uterine corpus: treatment comparisons. *Cancer* 1983; 52:1026.

-Emoto M, Tamura R, Shiota K, Hachisuga T, Kawarabayashi T. Clinical usefulness of color Doppler ultrasound in patients with endometrial hyperplasia and carcinoma. *Cancer*. 2002 Feb 1;94(3):700-6.

-Epstein E, Ramirez A, Skoog L, Valentin L. Dilatation and curettage fails to detect most focal lesions in the uterine cavity in women with postmenopausal bleeding. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2001; 80:1131.

-Epstein E, Ramirez A, Skoog L, Valentin L. Transvaginal sonography, saline contrast sonohysterography and hysteroscopy for the investigation of women with postmenopausal bleeding and endometrium > 5 mm. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2001 Aug;18(2):157-62.

-Epstein E, Skoog L, Isberg PE, De Smet F, De Moor B, Olofsson PA, Gudmundsson S, Valentin L. An algorithm including results of gray-scale and power Doppler ultrasound examination to predict endometrial malignancy in women with postmenopausal bleeding. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2002 Oct;20(4):370-6.

-Epstein E, Valentin L. Rebleeding and endometrial growth in women with postmenopausal bleeding and endometrial thickness < 5 mm managed by dilatation and curettage or ultrasound follow-up: a randomized controlled study. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2001 Nov;18(5):499-504.

-Fadare O, Liang SX, Ulukus EC, et al. Precursors of endometrial clear cell carcinoma. *Am J Surg Pathol* 2006; 30:1519.

-Fisher B, Costantino JP, Wickerham DL, et al. Tamoxifen for the prevention of breast cancer: current status of the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project P-1 study. *J Natl Cancer Inst* 2005; 97:1652.

-Frei KA, Kinkel K, Bonél 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.

- Friedenreich C, Cust A, Lahmann PH, et al. Physical activity and risk of endometrial cancer: the European prospective investigation into cancer and nutrition. *Int J Cancer* 2007; 121:347.
- Fukuda K, Mori M, Uchiyama M, et al. Prognostic significance of progesterone receptor immunohistochemistry in endometrial carcinoma. *Gynecol Oncol* 1998; 69:220.
- Fung MF, Reid A, Faught W, et al. Prospective longitudinal study of ultrasound screening for endometrial abnormalities in women with breast cancer receiving tamoxifen. *Gynecol Oncol* 2003; 91:154.
- Gabrielli S, Marabini A, Bevini M, Linsalata I, Falco P, Milano V, Zantedeschi B, Bovicelli A, Stagnozzi R, Cacciatore B, Gubbini G, Bovicelli L. Transvaginal sonography vs. hysteroscopy in the preoperative staging of endometrial carcinoma. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 1996 Jun;7(6):443-6.
- Gallup DG, Stock RJ. Adenocarcinoma of the endometrium in women 40 years of age or younger. *Obstet Gynecol* 1984; 64:417.
- Gardner FJ, Konje JC, Abrams KR, et al. Endometrial protection from tamoxifen-stimulated changes by a levonorgestrel-releasing intrauterine system: a randomised controlled trial. *Lancet* 2000; 356:1711.
- Gehrig PA, Bae-Jump VL, Boggess JF, et al. Association between uterine serous carcinoma and breast cancer. *Gynecol Oncol* 2004; 94:208.
- Gehrig PA, Van Le L, Olatidoye B, Geradts J. Estrogen receptor status, determined by immunohistochemistry, as a predictor of the recurrence of stage I endometrial carcinoma. *Cancer* 1999; 86:2083.
- Gimpelson RJ, Rappold HO. A comparative study between panoramic hysteroscopy with directed biopsies and dilatation and curettage. A review of 276 cases. *Am J Obstet Gynecol* 1988; 158:489.

- Giovannucci E. Nutrition, insulin, insulin-like growth factors and cancer. *Horm Metab Res* 2003; 35:694.
- Goodwin JS, Samet JM, Key CR, et al. Stage at diagnosis of cancer varies with the age of the patient. *J Am Geriatr Soc* 1986; 34:20.
- Greenwood SM. The relation of adenomiosis uteri to coexistent endometrial carcinoma and endometrial hyperplasia. *Obstet Gynecol* 1976;48:68–72.
- Grimes DA. Diagnostic dilation and curettage: a reappraisal. *Am J Obstet Gynecol* 1982; 142:1.
- Gruber SB, Thompson WD: A populationbased study of endometrial cancer and familial risk in younger women: Cancer and Steroid Hormone Study Group. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 5:411-417, 1996
- Gruboeck K, Jurkovic D, Lawton F, Savvas M, Tailor A, Campbell S. The diagnostic value of endometrial thickness and volume measurements by three-dimensional ultrasound in patients with postmenopausal bleeding. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 1996 Oct;8(4):272-6.
- Gruessner SE. Intrauterine versus transvaginal sonography for benign and malignant disorders of the female reproductive tract. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2004 Apr;23(4):382-7.
- Gu M, Shi W, Barakat RR, et al. Pap smears in women with endometrial carcinoma. *Acta Cytol* 2001; 45:555.
- Guido RS, Kanbour-Shakir A, Rulin MC, Christopherson WA. Pipelle endometrial sampling. Sensitivity in the detection of endometrial cancer. *J Reprod Med* 1995; 40:553.
- Haldorsen IS, Husby JA, Werner HM, Magnussen IJ, Helland H, et al. Standard 1.5T MRI of endometrial carcinomas: modest agreement between radiologists. *Eur Radiol*. 2012;22:1601-11.
- Hamlin DJ, Burgener FA, Beecham JB. CT of intramural endometrial carcinoma: contrast enhancement is essential. *AJR Am J Roentgenol*. 1981 Sept;137:551-554.

- Hampel H, Frankel W, Panescu J, et al. Screening for Lynch syndrome (hereditary nonpolyposis colorectal cancer) among endometrial cancer patients. *Cancer Res* 2006; 66:7810.
- Hardesty LA, Sumkin JH, Hakim C, Johns C, Nath M. The ability of helical CT to preoperatively stage endometrial carcinoma. *AJR Am J Roentgenol*. 2001;176:603–606.
- Hardesty LA, Sumkin JH, Nath ME, Edwards RP, Price FV, Chang TS, Johns CM, Kelley JL. Use of preoperative MR imaging in the management of endometrial carcinoma: cost analysis. *Radiology*. 2000 Apr;215(1):45-9.
- Hecht JL, Mutter GL. Molecular and pathologic aspects of endometrial carcinogenesis. *J Clin Oncol* 2006; 24:4783.
- Henderson BE. The cancer question: an overview of recent epidemiologic and retrospective data. *Am J Obstet Gynecol* 1989; 161:1859.
- Hetzl DJ, Wilson TO, Keeney GL, et al. HER-2/neu expression: a major prognostic factor in endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 1992; 47:179.
- Higashi T, Hirabayashi Y. Comparison of time trends in uterine cancer incidence (1973-2002) in Asia, from Cancer Incidence in Five Continents, Vols IV-IX. *Jpn J Clin Oncol*. 2009 May;39(5):337-8.
- Holbert TR. Transvaginal ultrasonographic measurement of endometrial thickness in postmenopausal women receiving estrogen replacement therapy. *Am J Obstet Gynecol* 1997; 176:1334.
- Hosny IA, Elghawabit HS, Mosaad MM. The Role of 2D, 3D ultrasound and color doppler in the diagnosis of benign and malignant endometrial lesions. *J Egypt Natl Canc Inst*. 2007 Dec;19(4):275-81.
- Hricak H, Stern JL, Fisher MR, Shapeero LG, Winkler ML, Lacey CG. Endometrial carcinoma staging by MR imaging. *Radiology*. 1987 Feb;162:297-305.

-Iatrakis G, Diakakis I, Kourounis G, et al. Postmenopausal uterine bleeding. Clin Exp Obstet Gynecol 1997; 24:157.

-Iwai K, Fukuda K, Hachisuga T, et al. Prognostic significance of progesterone receptor immunohistochemistry for lymph node metastases in endometrial carcinoma. Gynecol Oncol 1999; 72:351.

-Iyer RB, Balachandran A, Devine CE. PET/CT and cross sectional imaging of gynecologic malignancy. Cancer Imaging. 2007 Oct 1;7 Spec No A:S130-8.

-Javitt MC, Stein HL, Lovecchio JL (1987). MRI in staging of endometrial and cervical carcinoma. Magn Reson Imaging, 5(2):83-92.

-Jolly S, Vargas CE, Kumar T, et al. The impact of age on long-term outcome in patients with endometrial cancer treated with postoperative radiation. Gynecol Oncol 2006; 103:87.

-Karlsson B, Granberg S, Wikland M, et al. Transvaginal ultrasonography of the endometrium in women with postmenopausal bleeding--a Nordic multicenter study. Am J Obstet Gynecol 1995; 172:1488.

-Karlsson B, Norström A, Granberg S, Wikland M. The use of endovaginal ultrasound to diagnose invasion of endometrial carcinoma. Ultrasound Obstet Gynecol. 1992 Jan 1;2(1):35-9.

-Kim SH, Choi BI, Han JK, et al. Preoperative staging of uterine cervical carcinoma: comparison of CT and MRI in 99 patients. J Comput Assist Tomogr 1993; 17:633.

-Kinkel K, Kaji Y, Yu KK, Segal MR, Lu Y, Powell CB, Hricak H. Radiologic staging in patients with endometrial cancer: a meta-analysis. Radiology. 1999 Sep;212(3):711-8.

-Kitajima K, Murakami K, Yamasaki E, Fukasawa I, Inaba N, Kaji Y, Sugimura K. Accuracy of 18F-FDG PET/CT in detecting pelvic and paraaortic lymph node metastasis in patients with endometrial cancer. AJR Am J Roentgenol. 2008 Jun;190(6):1652-8.

- Koornstra JJ, Mourits MJ, Sijmons RH, et al. Management of extracolonic tumours in patients with Lynch syndrome. *Lancet Oncol* 2009; 10:400.
- Lax SF. Molecular genetic pathways in various types of endometrial carcinoma: from a phenotypical to a molecular-based classification. *Virchows Arch* 2004; 444:213.
- 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 946-7.
- Lee NK, Cheung MK, Shin JY, et al. Prognostic factors for uterine cancer in reproductive-aged women. *Obstet Gynecol* 2007; 109:655.
- Leone FP, Timmerman D, Bourne T, Valentin L, Epstein E, Goldstein SR, Marret H, Parsons AK, Gull B, Istre O, Sepulveda W, Ferrazzi E, Van den Bosch T (2010). Terms, definitions and measurements to describe the sonographic features of the endometrium and intrauterine lesions: a consensus opinion from the International Endometrial Tumor Analysis (IETA) group. *Ultrasound Obstet Gynecol*, Jan;35(1):103-12.
- Lerman H, Metser U, Grisaru D, Fishman A, Lievshitz G, Even-Sapir E. Normal and abnormal 18F-FDG endometrial and ovarian uptake in pre- and postmenopausal patients: assessment by PET/CT. *J Nucl Med* 2004; 45:266–271.
- Levine DA, Lin O, Barakat RR, et al. Risk of endometrial carcinoma associated with BRCA mutation. *Gynecol Oncol* 2001; 80:395.
- Lewin SN, Herzog TJ, Barrena Medel NI, et al. Comparative performance of the 2009 international Federation of gynecology and obstetrics' staging system for uterine corpus cancer. *Obstet Gynecol* 2010; 116:1141.
- Lien HH, Blomlie V, 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 Dec;157(6):1221-3.

- Lieng M, Qvigstad E, Dahl GF, Istre O. Flow differences between endometrial polyps and cancer: a prospective study using intravenous contrast-enhanced transvaginal color flow Doppler and three-dimensional power Doppler ultrasound. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2008 Dec;32(7):935-40.
- Lin G, Ng KK, Chang CJ, Wang JJ, Ho KC, Yen TC, Wu TI, Wang CC, Chen YR, Huang YT, Ng SH, Jung SM, Chang TC, Lai CH. Myometrial invasion in endometrial cancer: diagnostic accuracy of diffusion-weighted 3.0-T MR imaging--initial experience. *Radiology.* 2009 Mar;250(3):784-92.
- Lin YC, Lin G, Chen YR, Yen TC, Wang CC, Ng KK. Role of magnetic resonance imaging and apparent diffusion coefficient at 3T in distinguishing between adenocarcinoma of the uterine cervix and endometrium. *Chang Gung Med J.* 2011 Jan-Feb;34(1):93-100.
- Lindemann K, Vatten LJ, Ellstrøm-Engh M, Eskild A. Body mass, diabetes and smoking, and endometrial cancer risk: a follow-up study. *Br J Cancer* 2008; 98:1582.
- Lindor NM, Petersen GM, Hadley DW, et al. Recommendations for the care of individuals with an inherited predisposition to Lynch syndrome: a systematic review. *JAMA* 2006; 296:1507.
- Løchen ML, Lund E. Childbearing and mortality from cancer of the corpus uteri. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1997; 76:373.
- Lucenteforte E, Bosetti C, Talamini R, et al. Diabetes and endometrial cancer: effect modification by body weight, physical activity and hypertension. *Br J Cancer* 2007; 97:995.
- Manfredi R, Mirk P, Maresca G, Margariti PA, Testa A, Zannoni GF, Giordano D, Scambia G, Marano P. Local-regional staging of endometrial carcinoma: role of MR imaging in surgical planning. *Radiology.* 2004 May;231(2):372-8. Epub 2004 Mar 18.
- McPherson CP, Sellers TA, Potter JD, et al. Reproductive factors and risk of endometrial cancer. The Iowa Women's Health Study. *Am J Epidemiol* 1996; 143:1195.
- Medverd JR, Dubinsky TJ. Cost analysis model: US versus endometrial biopsy in evaluation of peri- and postmenopausal abnormal vaginal bleeding. *Radiology.* 2002 Mar;222(3):619-27.

- Meeting report. The new FIGO staging system for cancers of the vulva, cervix, endometrium and sarcomas. *Gynecol Oncol*. 2009;115:325-328.
- Mendelson EB, Bohm-Velez M, Joseph N, Neiman HL. Endometrial abnormalities: evaluation with transvaginal sonography. *AJR Am J Roentgenol*. 1988 Jan;150(1):139-42.
- Meuwissen JH, Oddens BJ, Klinkhamer PJ. Endometrial thickness assessed by transvaginal ultrasound insufficiently predicts occurrence of hyperplasia during unopposed oestrogen use. *Maturitas* 1996; 24:21.
- Michail G, Karahaliou A, Skiadopoulos S, Kalogeropoulou C, Terzis G, Boniatis I, Costaridou L, Kourounis G, Panayiotakis G. Texture analysis of perimenopausal and post-menopausal endometrial tissue in grayscale transvaginal ultrasonography. *Br J Radiol*. 2007 Aug;80(956):609-16. Epub 2007 Aug 6.
- Morrow CP, Bundy BN, Kurman RJ, et al. Relationship between surgical-pathological risk factors and outcome in clinical stage I and II carcinoma of the endometrium: a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol* 1991; 40:55.
- Mundt AJ, Waggoner S, Yamada D, et al. Age as a prognostic factor for recurrence in patients with endometrial carcinoma. *Gynecol Oncol* 2000; 79:79.
- Münstedt K, Grant P, Woenckhaus J, Roth G, Tinneberg HR. Cancer of the endometrium: current aspects of diagnostics and treatment. *World J Surg Oncol*. 2004 Jul 21;2:24.
- Mutter GL, Ince TA, Baak JP, et al. Molecular identification of latent precancers in histologically normal endometrium. *Cancer Res* 2001; 61:4311.
- Mutter GL, Lin MC, Fitzgerald JT, et al. Altered PTEN expression as a diagnostic marker for the earliest endometrial precancers. *J Natl Cancer Inst* 2000; 92:924.

-Nayot D, Kwon JS, Carey MS, Driedger A. Does preoperative positron emission tomography with computed tomography predict nodal status in endometrial cancer? A pilot study. *Current Oncology*. 2008; 15(3):123-125.

-O'Brien DJ, Flannelly G, Mooney EE, Foley M. Lymphovascular space involvement in early stage well-differentiated endometrial cancer is associated with increased mortality. *BJOG* 2009; 116:991.

-Ollikainen M, Abdel-Rahman WM, Moisio AL, et al. Molecular analysis of familial endometrial carcinoma: a manifestation of hereditary nonpolyposis colorectal cancer or a separate syndrome? *J Clin Oncol* 2005; 23:4609.

-Oncoguía SEGO: Cáncer de endometrio 2010. Guías de práctica clínica en cáncer ginecológico y mamario. Publicaciones SEGO, Octubre 2010.

-Opolskiene G, Sladkevicius P, Jokubkiene L, Valentin L. Three-dimensional ultrasound imaging for discrimination between benign and malignant endometrium in women with postmenopausal bleeding and sonographic endometrial thickness of at least 4.5 mm. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2010 Jan;35(1):94-102.

-Opolskiene G, Sladkevicius P, Valentin L. Ultrasound assessment of endometrial morphology and vascularity to predict endometrial malignancy in women with postmenopausal bleeding and sonographic endometrial thickness $\geq$ 4.5 mm. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2007 Sep;30(3):332-40.

-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.

-Pandit-Taskar N. Oncologic imaging in gynecologic malignancies. *J Nucl Med*. 2005 Nov;46(11):1842-50.

-Parazzini F, Negri E, La Vecchia C, et al. Role of reproductive factors on the risk of endometrial cancer. *Int J Cancer* 1998; 76:784.

- Persson I, Adami HO, Bergkvist L, et al. Risk of endometrial cancer after treatment with oestrogens alone or in conjunction with progestogens: results of a prospective study. *BMJ* 1989; 298:147.
- Plataniotis G, Castiglione M; ESMO Guidelines Working Group. Endometrial cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2010, May;21 Suppl 5:v41-5.
- Plaxe SC, Saltzstein SL. Impact of ethnicity on the incidence of high-risk endometrial carcinoma. *Gynecol Oncol* 1997; 65:8.
- Qiu D, Marugame T. Comparison of time trends in uterine cancer incidence (1973 1997) in East Asia, Europe and USA, from Cancer Incidence in Five Continents, Vols IV VIII. *Jpn J Clin Oncol*. 2007 Sep;37(9):722-4.
- Renehan AG, Tyson M, Egger M, et al. Body-mass index and incidence of cancer: a systematic review and meta-analysis of prospective observational studies. *Lancet* 2008; 371:569.
- Robertson G. Screening for endometrial cancer. *Med J Aust*. 2003 Jun 16;178(12):657-9.
- Ryu JA, Kim B, Lee J, Kim S, Lee SH. Comparison of transvaginal ultrasonography with hysterosonography as a screening method in patients with abnormal uterine bleeding. *Korean J Radiol*. 2004 Jan-Mar;5(1):39-46.
- Ryu SY, Kim K, Kim Y, Park SI, Kim BJ, Kim MH, Choi SC, Lee ED, Lee KH, Kim BI. Detection of recurrence by 18F-FDG PET in patients with endometrial cancer showing no evidence of disease. *J Korean Med Sci* 2010; 25: 1029-1033.
- Sala E, Wakely S, Senior E, Lomas D. MRI of malignant neoplasms of the uterine corpus and cervix. *AJR Am J Roentgenol*. 2007 Jun;188(6):1577-87.
- Samet J, Hunt WC, Key C, et al. Choice of cancer therapy varies with age of patient. *JAMA* 1986; 255:3385.

- Scheidler J, Hricak H, Yu KK, et al. Radiological evaluation of lymph node metastases in patients with cervical cancer. A meta-analysis. JAMA 1997; 278:1096.
- Schimp VL, Ali-Fehmi R, Solomon LA, et al. The racial disparity in outcomes in endometrial cancer: could this be explained on a molecular level? Gynecol Oncol 2006; 102:440.
- Schink JC, Lurain JR, Wallemark CB, Chmiel JS. Tumor size in endometrial cancer: a prognostic factor for lymph node metastasis. Obstet Gynecol 1987; 70:216.
- Schmeler KM, Lynch HT, Chen LM, et al. Prophylactic surgery to reduce the risk of gynecologic cancers in the Lynch syndrome. N Engl J Med 2006; 354:261.
- Schwartz LB, Panageas E, Lange R, et al. Female pelvis: impact of MR imaging on treatment decisions and net cost analysis. Radiology 1994; 192:55.
- Selman TJ, Mann CH, Zamora J, Khan KS. A systematic review of tests for lymph node status in primary endometrial cancer. BMC Womens Health. 2008 May 5;8:8.
- Shah C, Johnson EB, Everett E, et al. Does size matter? Tumor size and morphology as predictors of nodal status and recurrence in endometrial cancer. Gynecol Oncol 2005; 99:564.
- Shen SH, Chiou YY, Wang JH, Yen MS, Lee RC, Lai CR, Chang CY. Diffusion-weighted single-shot echo-planar imaging with parallel technique in assessment of endometrial cancer. AJR Am J Roentgenol. 2008 Feb;190(2):481-8.
- Sherman ME. Theories of endometrial carcinogenesis: a multidisciplinary approach. Mod Pathol 2000; 13:295.
- Shoff SM, Newcomb PA. Diabetes, body size, and risk of endometrial cancer. Am J Epidemiol 1998; 148:234.
- Siegel R, Ward E, Brawley O, Jemal A. Cancer statistics, 2011: the impact of eliminating socioeconomic and racial disparities on premature cancer deaths. CA Cancer J Clin 2011; 61:212.

- Silver MM, Miles P, Rosa C. Comparison of Novak and Pipelle endometrial biopsy instruments. *Obstet Gynecol* 1991; 78:828.
- Silverman MB, Roche PC, Kho RM, et al. Molecular and cytokinetic pretreatment risk assessment in endometrial carcinoma. *Gynecol Oncol* 2000; 77:1.
- 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.
- Slomovitz BM, Burke TW, Eifel PJ, et al. Uterine papillary serous carcinoma (UPSC): a single institution review of 129 cases. *Gynecol Oncol* 2003; 91:463.
- Smith-Bindman R, Kerlikowske K, Feldstein VA, Subak L, Scheidler J, Segal M, Brand R, Grady D. Endovaginal ultrasound to exclude endometrial cancer and other endometrial abnormalities. *JAMA.* 1998 Nov 4;280(17):1510-7.
- Smith-Bindman R, Weiss E, Feldstein V. How thick is too thick? When endometrial thickness should prompt biopsy in postmenopausal women without vaginal bleeding. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2004 Oct;24(5):558-65.
- Soler M, Chatenoud L, Negri E, et al. Hypertension and hormone-related neoplasms in women. *Hypertension* 1999; 34:320.
- Soliman PT, Wu D, Tortolero-Luna G, et al. Association between adiponectin, insulin resistance, and endometrial cancer. *Cancer* 2006; 106:2376.
- Straughn JM Jr, Huh WK, Kelly FJ, et al. Conservative management of stage I endometrial carcinoma after surgical staging. *Gynecol Oncol* 2002; 84:194.
- Su MT, Su RM, Yue CT, Chou CY, Hsu CC, Chang FM. Three-dimensional transvaginal ultrasound provides clearer delineation of myometrial invasion in a patient with endometrial cancer and uterine leiomyoma. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2003 Oct;22(4):434-6.

-Subak LL, Hricak H, Powell CB, et al. Cervical carcinoma: computed tomography and magnetic resonance imaging for preoperative staging. *Obstet Gynecol* 1995; 86:43.

-Subhas N, Patel PV, Pannu HK, Jacene HA, Fishman EK, Wahl RL. Imaging of pelvic malignancies with in-line FDG PET–CT: case examples and common pitfalls of FDG PET. *RadioGraphics*. 2005; 25:1031–1043.

-Swerdlow AJ, Jones ME, British Tamoxifen Second Cancer Study Group. Tamoxifen treatment for breast cancer and risk of endometrial cancer: a case-control study. *J Natl Cancer Inst* 2005; 97:375.

-Taïeb S, Ceugnart L, Leblanc E, Chevalier A, Cabaret V, Querleu D. MR imaging of endometrial carcinoma: role and limits. *Bull Cancer*. 2002 Nov;89(11):963-8.

-Tamai K, Togashi K, Ito T, Morisawa N, Fujiwara T, Koyama T. MR imaging findings of adenomyosis: correlation with histopathologic features and diagnostic pitfalls. *Radiographics*. 2005 Jan-Feb;25(1):21-40.

-Teefey SA, Stahl JA, Middleton WD, Huettner PC, Bernhard LM, Brown JJ, Hildebolt CF, Mutch DG. Local staging of endometrial carcinoma: comparison of transvaginal and intraoperative sonography and gross visual inspection. *AJR Am J Roentgenol*. 1996 Mar;166(3):547-52.

-The writing committee on behalf of the ASTEC study group. Efficacy of systematic pelvic lymphadenectomy in endometrial cancer (MRC ASTEC trial): a randomized study. *Lancet* 2009;373:125-136.

-The Writing Group for the PEPI Trial. Effects of hormone replacement therapy on endometrial histology in postmenopausal women. The Postmenopausal Estrogen/Progestin Interventions (PEPI) Trial. *JAMA* 1996; 275:370.

-Thompson D, Easton DF, Breast Cancer Linkage Consortium. Cancer Incidence in BRCA1 mutation carriers. *J Natl Cancer Inst* 2002; 94:1358.

- Torricelli P, Ferraresi S, Fiocchi F, Ligabue G, Jasonni VM, Monte I, Rivasi F. 3-T MRI in the preoperative evaluation of depth of myometrial infiltration in endometrial cancer. *AJR Am J Roentgenol.* 2008;190:489–495.
- Tsujikawa T, Yoshida Y, Kudo T, Kiyono Y, Kurokawa T, Kobayashi M, Tsuchida T, Fujibayashi Y, Kotsuji F, Okazawa H. Functional images reflect aggressiveness of endometrial carcinoma: estrogen receptor expression combined with 18F-FDG PET. *J Nucl Med* 2009; 50:1598–1604.
- Utsunomiya D, Notsute S, Hayashida Y, Lwakatare F, Katabuchi H, Okamura H, Awai K, Yamashita Y. 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.
- Van den Bosch T, Van Schoubroeck D, Ameye L, Van Huffel S, Timmerman D. Ultrasound examination of the endometrium before and after Pipelle endometrial sampling. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2005 Sep;26(3):283-6.
- Van den Bosch T, Van Schoubroeck D, Domali E, Vergote I, Moerman P, Amant F, Timmerman D. A thin and regular endometrium on ultrasound is very unlikely in patients with endometrial malignancy. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2007 Jun;29(6):674-9.
- Van Mieghem IM, Gyspeerdts S, Baekelandt S, Van Holsbeeck B, Lefere P, Haspeslagh M, Dalle I. Papillary serous adenocarcinoma of the endometrium: CT–pathologic correlation. *AJR Am J Roentgenol.* 2004;182:1534–1536.
- Vorgias G, Katsoulis M, Argyrou K, et al. Preoperative imaging of primary intra-abdominal gynaecological malignancies. Diagnostic accuracy of CT-scan and MRI. A Greek cohort study. *Eur J Gynaecol Oncol* 2002; 23:139.
- Walsh JW, Goplerud DR. Computed tomography of primary, persistent, and recurrent endometrial malignancy. *AJR Am J Roentgenol.* 1982 Dec;139:1149-1154.

- Weaver J, McHugo JM, Clark TJ. Accuracy of transvaginal ultrasound in diagnosing endometrial pathology in women with post-menopausal bleeding on tamoxifen. *Br J Radiol.* 2005 May;78(929):394-7.
- Weber G, Merz E, Bahlmann F, Mitze M, Weikel W, Knapstein PG. Assessment of myometrial infiltration and preoperative staging by transvaginal ultrasound in patients with endometrial carcinoma. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 1995 Nov;6(5):362-7.
- Weber G, Merz E, Bahlmann F, Rösch B. Evaluation of different transvaginal sonographic diagnostic parameters in women with postmenopausal bleeding. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 1998 Oct;12(4):265-70.
- Weiderpass E, Adami HO, Baron JA, et al. Risk of endometrial cancer following estrogen replacement with and without progestins. *J Natl Cancer Inst* 1999; 91:1131.
- Weiderpass E, Adami HO, Baron JA, et al. Use of oral contraceptives and endometrial cancer risk (Sweden). *Cancer Causes Control* 1999; 10:277.
- Weiderpass E, Persson I, Adami HO, et al. Body size in different periods of life, diabetes mellitus, hypertension, and risk of postmenopausal endometrial cancer (Sweden). *Cancer Causes Control* 2000; 11:185.
- Wilson TO, Podratz KC, Gaffey TA, et al. Evaluation of unfavorable histologic subtypes in endometrial adenocarcinoma. *Am J Obstet Gynecol* 1990; 162:418.
- Woodruff JD, Pickar JH. Incidence of endometrial hyperplasia in postmenopausal women taking conjugated estrogens (Premarin) with medroxyprogesterone acetate or conjugated estrogens alone. The Menopause Study Group. *Am J Obstet Gynecol* 1994; 170:1213.
- Yamashita Y, Mizutani H, Torashima M, Takahashi M, Miyazaki K, Okamura H, Ushijima H, Ohtake H, Tokunaga T. Assessment of myometrial invasion by endometrial carcinoma: transvaginal sonography vs contrast-enhanced MR imaging. *AJR Am J Roentgenol.* 1993 Sep;161(3):595-9.

-Zaino RJ, Kurman RJ, Diana KL, Morrow CP. Pathologic models to predict outcome for women with endometrial adenocarcinoma: the importance of the distinction between surgical stage and clinical stage--a Gynecologic Oncology Group study. *Cancer* 1996; 77:1115.

-Zhang MM, Cheung MK, Osann K, et al. Improved survival of Asians with corpus cancer compared with whites: an analysis of underlying factors. *Obstet Gynecol* 2006; 107:329.

-Zorn KK, Bonome T, Gangi L, et al. Gene expression profiles of serous, endometrioid, and clear cell subtypes of ovarian and endometrial cancer. *Clin Cancer Res* 2005; 11:6422.