

VNIVERSITAT Æ VALÈNCIA

Facultat de Medicina i Odontologia

Departamento de Pediatria, Obstetricia y Ginecologia



“¿APORTA MAYOR INFORMACIÓN LA MEDICIÓN DEL VOLUMEN Y LA VASCULARIZACIÓN ENDOMETRIAL CON LA ECOGRAFÍA 3D QUE CON LAS 2D PARA EL DIAGNÓSTICO DE PATOLOGÍA MALIGNA EN PACIENTES CON SANGRADO POSTMENOPAUSICO?”

TESIS DOCTORAL

presentada por:

Mireia Aranda Fortea

Licenciada en Medicina

dirigida por:

Prof. Dr. D. Fernando Bonilla Musoles

Prof. Dr. Francisco Raga Baixauli

Valencia, 2013



VNIERSITATIS
VALENTINAE

Facultat de Medicina i Odontologia

Departamento de Pediatria, Obstetricia y Ginecologia

“¿APORTA MAYOR INFORMACIÓN LA MEDICIÓN DEL VOLUMEN Y LA VASCULARIZACIÓN ENDOMETRIAL CON LA ECOGRAFÍA 3D QUE CON LAS 2D PARA EL DIAGNÓSTICO DE PATOLOGÍA MALIGNA EN PACIENTES CON SANGRADO POSTMENOPAUSICO?”

TESIS DOCTORAL

presentada por:

Mireia Aranda Fortea

Licenciada en Medicina

dirigida por:

Prof. Dr. D. Fernando Bonilla Musoles

Prof. Dr. Francisco Raga Baixauli

Valencia, 2013

Dr. D. FERNANDO BONILLA MUSOLES. Catedrático en Obstetricia y Ginecología de la Facultad de Medicina de Valencia.

CERTIFICO QUE:

El trabajo de tesis doctoral titulado “**¿APORTA MAYOR INFORMACIÓN LA MEDICIÓN DEL VOLUMEN Y LA VASCULARIZACIÓN ENDOMETRIAL CON LA ECOGRAFÍA 3D QUE CON LAS 2D PARA EL DIAGNÓSTICO DE PATOLOGÍA MALIGNA EN PACIENTES CON SANGRADO POSTMENOPAUSICO?**” ha sido realizado íntegramente, bajo mi dirección, compartida con el Prof. Dr. **FRANCISCO RAGA BAIXAULI**, en este departamento por doña **MIREIA ARANDA FORTEA**, y reúne las condiciones necesarias, para ser defendida públicamente ante la comisión correspondiente para optar al título de doctor en medicina.

DR FERNANDO BONILLA MUSOLES

VALENCIA 2013

Dr. D. FRANCISCO RAGA BAIXAULI. Profesor asociado de Obstetricia y Ginecología de la Facultad de Medicina de Valencia.

CERTIFICO QUE:

El trabajo de tesis doctoral titulado “**¿APORTA MAYOR INFORMACIÓN LA MEDICIÓN DEL VOLUMEN Y LA VASCULARIZACIÓN ENDOMETRIAL CON LA ECOGRAFÍA 3D QUE CON LAS 2D PARA EL DIAGNÓSTICO DE PATOLOGÍA MALIGNA EN PACIENTES CON SANGRADO POSTMENOPAUSICO?**” ha sido realizado íntegramente, bajo mi dirección, compartida con el Prof. Dr. **D.FERNANDO BONILLA-MUSOLES**, en este departamento por doña **MIREIA ARANDA FORTEA**, y reúne las condiciones necesarias, para ser defendida públicamente ante la comisión correspondiente para optar al título de doctor en medicina.

DR FRANCISCO RAGA BAIXAULI

VALENCIA 2013

AGRADECIMIENTOS

- En primer lugar quiero agradecer al Profesor D^o Fernando Bonilla Musoles por su apoyo y colaboración para preparar esta tesis. Gracias por animarme y confiar en mí.

- Al profesor Francisco Raga por orientarme y aconsejarme en la elaboración de la tesis, así como en otros trabajos que he realizado durante la residencia.

- A los doctores Carmen Nicolás y José Luis García Escobar por su gran disposición en ayudarme a recoger las pacientes de mi tesis junto al Profesor Bonilla Musoles.

- A todos mis compañeros tanto residentes como adjuntos, a los que no sólo agradezco su ayuda en este trabajo, sino también mi gratitud por haberme enseñado y por haber podido compartir con ellos los mejores momentos de la residencia.

- A mis padres, dos ejemplos de trabajo y esfuerzo. Me han apoyado y animado en mis estudios y siempre se han desvivido porque no me faltara de nada.

- A mi novio por estar a mi lado incondicionalmente, por su comprensión y apoyo para finalizar este proyecto, no siempre es fácil compaginar la vida profesional con la personal.

INDICE

Página

ABREVIATURAS

1.-INTRODUCCIÓN

1.1-Justificación del trabajo	3
1.2- Sangrado postmenopáusico.....	8
1.3-Etiopatogenia del Carcinoma Endometrial	11
1.4- Métodos diagnósticos ante un sangrado postmenopáusico	15
A) Ecografía vaginal	15
B) Legrado fraccionado diagnóstico.....	22
C) Biopsia endometrial	23
D) Histeroscopia diagnóstica.....	25

1.5- Ecografía 3D	26
1.5.1. Introducción	26
1.5.2. Modalidades de la ecografía tridimensional	27
1.5.3. VOVAL: Volumen endometrial y Angiografía Power Doppler 3D.....	30
2.- OBJETIVOS	55
3.- MATERIAL Y MÉTODOS.....	59
4.- RESULTADOS.....	69
5.- DISCUSIÓN	91
6.- CONCLUSIONES	111
7.- BIBLIOGRAFÍA	117

ABREVIATURAS

- CE:** Carcinoma de endometrio
- AP:** Anatomía patológica
- ECOTV:** Ecografía transvaginal
- GE:** Grosor endometrial
- FP:** Falsos positivos
- FN:** Falsos negativos
- VE:** Volumen endometrial
- DM:** Diabetes Mellitus
- HTA:** Hipertensión arterial
- ACO:** Anticonceptivos orales
- THS:** Terapia Hormonal Sustitutiva
- LE:** Línea endometrial
- BE:** Biopsia endometrial
- VOVAL:** Virtual Organ Computer- Aided analysis
- VI:** Índice de vascularización
- FI:** Índice de flujo
- VFI:** Índice de vascularización-flujo
- S:** Sensibilidad
- E:** Especificidad
- HCUV:** Hospital Clínico Universitario de Valencia
- IR:** Índice de resistencia
- IP:** Índice de pulsatibilidad
- RDI o ROI:** Area o región de interés
- FUR:** Fecha de última menstruación
- IMC:** Índice de masa corporal
- IC:** Intervalo de confianza
- RNM:** Resonancia Magnética Nuclear

INTRODUCCIÓN

1. INTRODUCCIÓN

1.1 JUSTIFICACIÓN DEL TRABAJO.

El carcinoma de endometrio (CE) es el tumor maligno del aparato reproductor femenino más habitual en el mundo occidental (**Silverberg 1987**) y el cuarto cáncer más frecuente en mujeres, después del de mama, el de pulmón y el colorrectal (**National Cancer Institute**). La Sociedad Americana del Cáncer estima que la incidencia de CE es de 2.5 veces superior a la del cáncer de cuello uterino (**Boring 1991**), y aun así, no existen programas de screening para detectar el CE.

En Estados Unidos, anualmente hay aproximadamente 46.470 nuevos casos de enfermedad y 8.120 muertes por esta patología (**Siegel 2011**). En España se calculan unos 6.400 casos nuevos que producirán, a pesar de las medidas actuales de tratamiento, unas mil muertes anuales. La incidencia varía según comunidades autónomas con una tasa que oscila entre

0,5-18,9 por 100.000 (media de 10 casos/100.000 mujeres /año) **(Iglesias 2012)**

Aproximadamente el 80% de los nuevos CE diagnosticados en el mundo occidental son de tipo endometriode **(Prat 2007)**. El promedio de edad de las pacientes con cáncer endometriode es de aproximadamente, 63 años, y más o menos, el 70% están limitados al cuerpo uterino en el momento del diagnóstico. Su supervivencia a 5 años es del 83% aproximadamente **(Creasman 2007)**. Por el contrario, el promedio de edad de las pacientes con cáncer no endometriode es de 67 años, y al menos la mitad de ellas presenta ya propagación fuera del cuerpo uterino en el momento del diagnóstico. Su supervivencia a 5 años es de, aproximadamente 62% para carcinoma de células claras y el 53% para cánceres papilares serosos **(Creasman 2006)**.

Como se describe en los datos anteriormente citados, el CE es una patología, por lo tanto, de evolución lenta y si la

diagnosticamos en estadios precoces mejoraremos aún más su pronóstico.

Sería deseable, por tanto, encontrar una técnica de diagnóstico precoz que idealmente reuniera las siguientes condiciones: sencillez, inocuidad, bajo coste y presentar índices de seguridad diagnóstica elevadas. Y que con esta técnica junto con los factores de riesgo para CE, se pudiera llegar a aplicar un programa de screening para el diagnóstico de CE.

Actualmente, el diagnóstico de CE en mujeres con sangrado postmenopáusico continúa siendo la anatomía patológica (AP), como prueba de mayor seguridad diagnóstica. Pero se trata de una prueba invasiva, no siempre sencilla ni barata. Además hay que tener en cuenta que la biopsia endometrial cuenta con una tasa de falsos negativos (FN) de aproximadamente un 10% **(Hacker 2010)**.

Por otro lado, ya es bien conocida la importancia de la ecografía transvaginal (ECOTV) junto con el Doppler Color, como primer

eslabón para el diagnóstico de CE en mujeres con sangrado postmenopáusico (ya descrita por **Bonilla-Musoles 1984-1992**).

Ya desde la década de 1990 se investigó la ECOTV, con o sin, sonografía dinámica a color, como técnica de detección del cáncer. El grosor medio de la banda endometrial fue de $3.4\text{mm}\pm 1.2\text{mm}$ en mujeres con endometrio atrófico, de $9.7\text{mm}\pm 2.5\text{mm}$ en mujeres con hiperplasia y de $18.2\text{mm}\pm 6.2\text{mm}$ en mujeres con CE (**Granberg 1991**).

Un metaanálisis informa de que la determinación de un grosor endometrial (GE) de 4mm presenta una sensibilidad (S) de 96% y una especificidad (E) de 50%. Es decir, que el 4% de los CE se pasarían por alto con un ECOTV en el estudio de un sangrado postmenopáusico, con una tasa de falsos positivos (FP) de hasta el 50% (**Tabor 2002**). Además no permite visualizar la cavidad endometrial en todas sus dimensiones.

En la última década la ecografía tridimensional parece tener un papel cada vez más importante para el diagnóstico de CE, con la

aplicación del sistema Vocal y Power Doppler 3D (**ver figura1**). La literatura existente es escasa y limitada a un número relativamente pequeño de casos. En estos estudios tampoco se ha llegado a un consenso sobre el volumen endometrial (VE) de corte para diferenciar entre patología benigna y maligna.

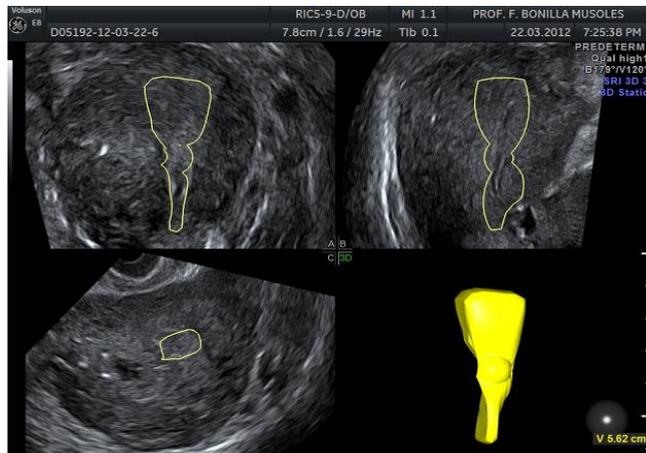


Figura 1: Representación del VE con sistema VOCAL

Tras analizar las limitaciones de la ECOTV modo 2D, pensamos que la ecografía 3D podría ser un avance para el diagnóstico del CE. Pero son necesarios trabajos donde se estudie una mayor muestra de pacientes con respecto a los ya existentes en la

literatura, para así llegar a unos puntos de corte más adecuados, ponderados y exactos para diferenciar entre patología benigna y maligna en mujeres con sangrado postmenopáusico, por lo tanto la finalidad de esta tesis trata de valorar la capacidad diagnóstica de esta técnica para el diagnóstico del cáncer de endometrio.

1.2. SANGRADO POSTMENOPÁUSICO.

Se define como metrorragia postmenopáusica a toda hemorragia vaginal que transcurre tras la menopausia. Se considera que una mujer tiene la menopausia cuando lleva un año sin menstruación.

La incidencia oscila alrededor de 409/1000 personas/año durante los primeros 12 meses de amenorrea y de 42/1000 personas/año después de los tres primeros años de amenorrea **(Astrup 2004)**.

Su causa es debido a la disminución de la producción de estrógenos lo que conlleva a una atrofia endometrial.

En los 2-3 primeros años de menopausia pueden ocurrir metrorragias funcionales, debido a una alteración en la proliferación endometrial, como consecuencia de una anomalía en la función folicular, ocasionando un estímulo estrogénico continuo en ausencia de progestágenos. Aunque el endometrio se halle en un estado de reposo, sus células siguen conteniendo receptores para los esteroides, por esta razón el endometrio atrófico es capaz de responder ante cualquier estímulo estrogénico **(Rivero 2011)**.

Las causas de la metrorragia postmenopáusica pueden ser ginecológicas, no ginecológicas e idiopáticas. Las causas ginecológicas pueden ser uterinas (tanto de cuello como del cuerpo uterino) o extrauterinas (tumores vaginales, patología vulvar) **(Rivero 2011)**.

Los hallazgos histopatológicos más frecuentes quedan reflejados a continuación (**ver tabla 1**):

HISTOLOGÍA	FRECUENCIA
Atrofia endometrial	40-60%
Pólipos endometriales	25-30%
Cáncer endometrial	10-15%
Hiperplasia endometrial sin atipias	10%
Hiperplasia endometrial con atipias	2-3%
Cáncer cervical	Menos de 1%
Otros: Hidrometra, piometra, hematometra	2%

Tabla 1: Tipos histológicos más frecuentes tras sangrado postmenopáusico.

Ante una metrorragia posmenopáusica siempre debemos descartar un CE, ya que el 90% de las pacientes con CE presentan un sangrado posmenopáusico (**Hacker 2010**).

Por tanto a continuación hablaremos más detenidamente del CE.

1.3 ETIOPATOGENIA DEL CARCINOMA ENDOMETRIAL

Aunque la causa del CE es desconocida, y puede aparecer en endometrios normales, atróficos o hiperplásicos, existen dos mecanismos que pueden originar CE, que comportan diferencias respecto a epidemiología y pronóstico:

- El CE debido a un estímulo estrogénico mantenido exógeno o endógeno que haría evolucionar el endometrio desde una hiperplasia hasta el carcinoma **(Bokman 1983)**. Estos son los llamados CE tipo endometrioides, que son los más frecuentes (80%) **(Bonilla-Musoles 2007)**.
- El CE espontáneo, sin dependencia clara hormonal y sin progresar a partir de lesiones hiperplásicas **(Bokman 1983)**. Estos son menos frecuentes (20%) y más agresivos. Corresponden a un patrón histológico no endometrioides generalmente seroso papilar o de células claras y que tiende a invadir profundamente el

miometrio y los vasos, incluso inicialmente (**Bonilla-Musoles 2007**).

La relación entre la hiperplasia y el CE fue sugerida ya en 1923 por Meyer que encontró dos casos de carcinoma desarrollados a partir de hiperplasias de endometrio.

Por lo tanto podemos encontrar las siguientes lesiones preneoplásicas con variado potencial de malignidad (**ver figura 2**) (**Bonilla-Musoles 2007**):

- Hiperplasia simple
- Hiperplasia compleja o adenomatosa.
- Hiperplasia simple con atipias.
- Hiperplasia compleja con atipias.

El riesgo de que la hiperplasia progrese a CE es bajo en el caso de hiperplasia simple. El riesgo es mayor en caso de hiperplasia compleja y además aumenta si se asocian atipias.

Estudios anteriores informan de un riesgo del 1.6% de progresión al carcinoma en pacientes carentes de atipia, en comparación con un riesgo del 23% en pacientes con atipia (Kurman 1985).

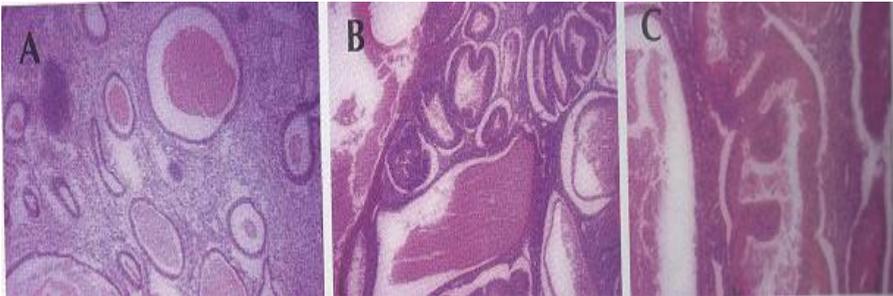


Figura 2: A: Hiperplasia glandular simple, muestra glándulas muy distendidas en un estroma fibroso. El epitelio que las cubre es simple. B y C: Hiperplasia adenomatosa con atipias. Las glándulas muy distendidas y escaso estroma. El epitelio muestra seudoestratificación y mitosis atípicas, pero la basal está conservada

La mayoría de las mujeres con hiperplasia endometrial responden al tratamiento con progestágenos, ya se sabe que estos detienen la proliferación inducida por los estrógenos a nivel del estroma y glándulas, disminuyen sus receptores e inducen una diferenciación celular en sentido a secretor con

decidualización del estroma. En las pacientes que no responden, el riesgo de evolucionar a un cáncer invasivo es apreciablemente mayor y ha de aconsejarse la histerectomía. Las pacientes con menor probabilidad de responder al tratamiento son aquellas que presentan hiperplasia con atipias **(Hacker 2010)**.

Por lo tanto conociendo la base etiopatogenica del 80% de los CE, que es el ambiente estrogénico mantenido, podemos detectar cierto grupo de pacientes con determinados factores de riesgo como son **(Bonilla-Musoles 2007)** :

- Ciclos de anovulación crónica, uso de tamoxifeno, obesidad, diabetes (DM) e hipertensión (HTA), la edad, antecedentes genéticos (síndrome de Lynch, cáncer de mama), la nuliparidad, menarquia precoz y menopausia tardía...
- Por el contrario los anticonceptivos orales (ACO) y el tabaco suelen ser protectores.

Recopilando datos de la literatura existente, en la última revisión realizada por la uptodate 2011, presentan que para un diagnóstico precoz, la Sociedad Americana de Cáncer, recomienda que a las mujeres menopáusicas se les informe de los factores de riesgo y de los síntomas de CE, con suma atención a los sangrados tras un año sin menstruación.

1.4. METODOS DIAGNÓSTICOS ANTE UN SANGRADO POSTMENOPÁUSICO.

A) Ecografía vaginal:

Es la primera prueba que se realiza ante una paciente con sangrado postmenopáusico. Es una prueba sencilla, inocua, barata y disponible por la mayoría de ginecólogos. Por lo tanto la ECOTV es en coste-efectividad el primer test diagnóstico para el abordaje de una paciente con sangrado postmenopáusico **(Clark 2006, Dijkhuizen 2003).**

A continuación describiremos como se visualizan ecográficamente los diferentes hallazgos histopatológicos que hemos citado anteriormente:

➤ Endometrio atrófico: La imagen normal del endometrio en la mujer postmenopáusica es una línea ecogénica fina. Su grosor oscila entre 1-4mm, y su ecotextura suele ser mayor que la del miometrio. Por lo tanto lo normal es visualizar una banda fina, homogénea, bien delimitada y refringente **(Bonilla-Musoles 2001) (ver figura 3).**

Ocasionalmente puede mostrar mínimas áreas quísticas, muy pequeñas (1-2mm), que corresponden a glándulas endometriales distendidas por la producción de moco, son los llamados endometrios atróficos quísticos **(Bonilla-Musoles 2001).**

En pacientes que toman terapia hormonal sustitutiva (THS), el endometrio es normal hasta 10mm homogéneo y bien delimitado respecto al miometrio **(Bonilla –Musoles 2001).**



Figura 3. Ecografía modo 2D de un endometrio atrófico

➤ Pólipo endometrial: Aparecen como áreas ecogénicas homogéneas, más densas que el miometrio y los miomas, centrales y bien delimitados. Al aplicar el Doppler, se visualiza que sólo les llega un vaso sanguíneo, que es aquél que entra por su pedículo (Bonilla-Musoles 2001) (ver figura 4 y 5).



Figura 4. Imagen ecográfica en modo 2D de un pólipo endometrial

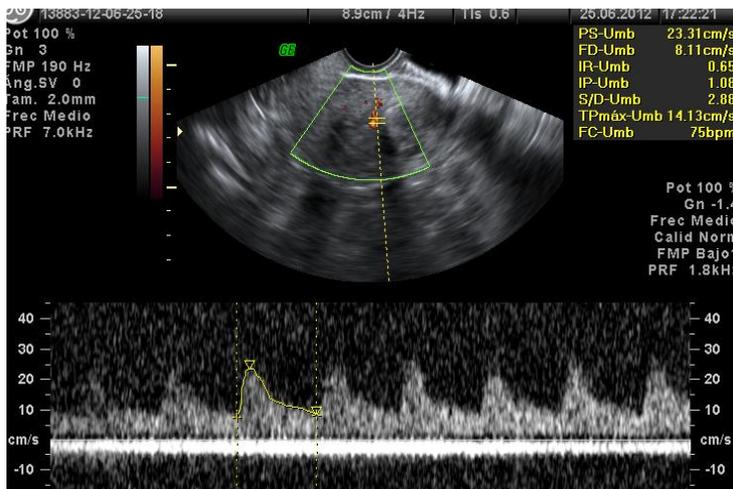


Figura 5: Imagen ecografía 2D en color de un pólipo endometrial. Se observa un vaso con resistencias elevadas.

➤ Hiperplasia endometrial: Se considera hiperplasia cuando el endometrio supera los 14 mm en la mujer en edad fértil o los 8 mm en la menopausia. Se acompaña de una morfología con imágenes quísticas muy características cuando se trata de una hiperplasia glandular quística, pero que no están presentes en las hiperplasias adenomatosas, éstas suelen presentar una ecodensidad más homogénea e intensa (**Bonilla- Musoles 2001**).

La delimitación entre endometrio y miometrio suele ser nítida.

Al aplicar el Doppler, se observan varios vasos periféricos de distribución regular con índices que suelen ser de benignidad ($IR > 0.50$, $IP > 1.5$) (**Bonilla-Musoles 2001**) (ver figura 6).

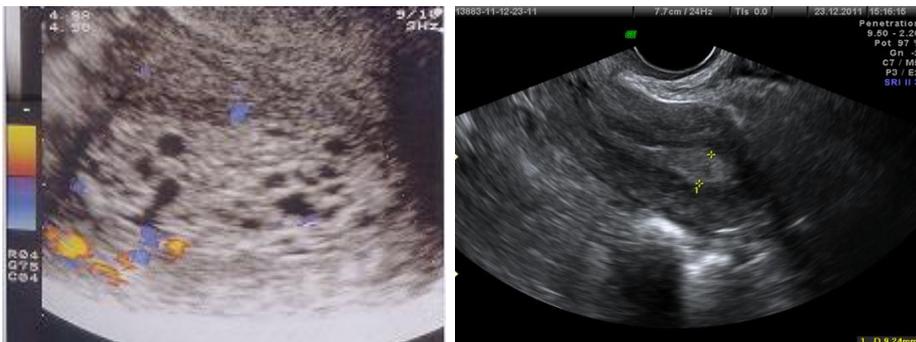


Figura 6: Imágenes ecográficas en 2D de una: A) Hiperplasia quística simple sin atipias B) Hiperplasia compleja o adenomatosa con atipias

➤ Cáncer endometrial: Como hemos comentado hasta el momento nos debemos fijar en:

- **Grosor endometrial:** Como ya hemos comentado anteriormente, el grosor endometrial (GE) que consideraríamos anormal en una mujer postmenopausica sin aporte estrogénicoes es de 4mm con una sensibilidad del 96% y especificidad del 50%.

Una mujer sintomática con endometrio por debajo de 4mm, o la controlamos o realizamos biopsia (**Tabor 2002**).

- **Características de la línea endometrial (LE):** La hiperrefringencia, heterogenicidad y límites irregulares de la LE aunque no específicos (ya que aparecen también en la hiperplasias, pólipos...) son altamente sugerentes de malignidad. La disrupción del halo hipoecóico, puede ser reflejo de la invasión miometrial, de gran importancia pronostica. Estos signos ya fueron

descritos por el Profesor Bonilla en 1988 (**Bonilla-Musoles 1988**).

- **Doppler color:** En los CE se suele observar una vascularización neoformada muy heterogénea, que afecta tanto a su membrana basal como a la capa media. Aparecen vasos tortuosos con dilataciones y shunts. Esta afectación de la capa media muscular implica una marcada caída de las resistencias vasculares (**Bonilla-Musoles 1992**)

El progresivo incremento de la angiogénesis está implicado en la progresión de una hiperplasia endometrial hacia un carcinoma invasor (**Abulafia 1995**) (**ver figura 7**).

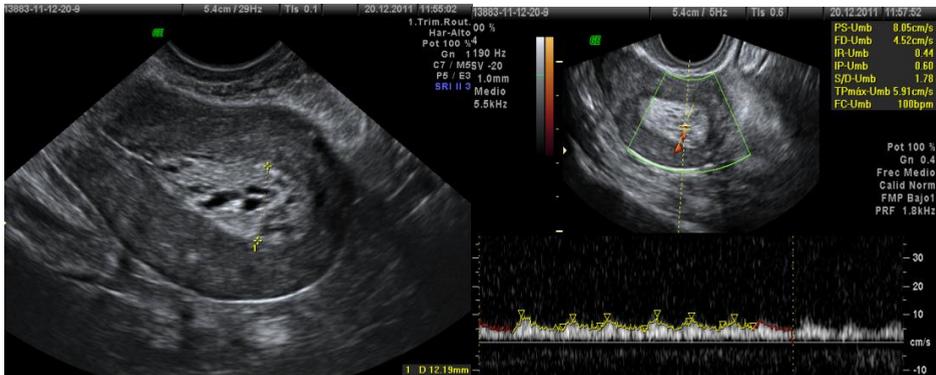


Figura 7. Imagen ecográfica 2D de un CE tipo endometriode. LE heterogénea con áreas quísticas que asemejan una hiperplasia quística y neoangiogénesis con flujos de baja resistencia

El estudio Doppler de las arterias uterinas (disminución de los valores del flujo) también es un método simple, no invasivo para el screening de mujeres con sangrado postmenopáusico (Bonilla-Musoles 1995).

B) Legrado fraccionado diagnóstico:

Esta técnica es invasiva, incómoda y no extensa de riesgos. Desde el punto de vista hospitalario resulta muy onerosa por

precisar anestesia general. El índice de falsos negativos que se describen oscila entre 1-10% para el diagnóstico de CE (**Stowall 1989**). Junto a ello deben mencionarse sus posibles complicaciones (perforaciones, hemorragia, infección...) aunque son relativamente raras (**Grimes 1982**).

C) Biopsia endometrial (BE):

Retrocediendo en la historia, de acuerdo con varios autores (**Torres 1985, Grimes 1982, Stowall 1989, Eddower 1990**), esta técnica es de aplicación más sencilla y ambulatoria (Novak y Pipelle las más utilizadas). Por lo tanto se realiza antes que el legrado fraccionado. Hay un metaanálisis que informa de que la Pipelle es el instrumento más adecuado, con tasas de detección para el CE en mujeres postmenopáusicas del 99.6% y perimenopáusicas del 91%. La sensibilidad para la detección de la hiperplasia endometrial fue del 81% (**Dijkhuizen 2000**). La especificidad de todos los instrumentos fue del 98%. Pero

teniendo en cuenta que la tasa de FN es de, aproximadamente, el 10%, una BE negativa en una paciente sintomática dará lugar a un raspado fraccionado bajo anestesia. Un diagnóstico de hiperplasia endometrial en la BE no obvia la necesidad de un mayor estudio (**Hacker 2010**).

Por lo tanto indicaremos una BE en mujeres con sangrado postmenopáusico si: (**Wang 2006, Chandavarkar 2011**)

- Grosor de LE mayor de 4mm.
- Áreas hiperecogénicas locales o difusas en el espesor del endometrio
- El endometrio no se consigue visualizar correctamente en ecografía.
- Mujeres con persistencia de sangrado con endometrio menor de 4mm en ecografía.

No obstante, todas estas técnicas que son de gran utilidad diagnóstica en mujeres sintomáticas, poseen escaso

rendimiento en mujeres asintomáticas peri o potmenopáusicas **(Archer 1991)**.

D) Histeroscopia diagnóstica:

Es una excelente técnica diagnóstica, al visualizar de forma directa la cavidad uterina y poder tomar biopsias dirigidas. De gran utilidad cuando tenemos diagnóstico de pólipos endometriales por ecografía. A pesar de ser una técnica sencilla y de aplicación ambulatoria, no está exenta de riesgos (falsas vías, perforación, embolias, posible diseminación de células tumorales...), resulta imposible de practicar en un 5% de los casos por estenosis del canal cervical o dolor, necesita confirmación histológica y con ella no se puede medir la invasión miometrial del tumor **(Bonilla- Musoles 1985)**.

Se ha especulado que la histeroscopia donde se utiliza un medio líquido podría facilitar la diseminación abdominal de las células malignas, pero no hay evidencia de que tenga impacto

alguno sobre la supervivencia sin enfermedad (**Gücer 1998, Obermair 2000**)

1.5. ECOGRAFÍA 3D.

1.5.1. Introducción:

Tras la aprobación de la 3D en USA por la FDA en 1997, el interés por esta técnica ha ido aumentando, de forma que ya es una parte importante tanto en ginecología como en obstetricia.

Los primeros ecógrafos 3D aparecieron en 1991 y hasta el 1998 necesitaban 25 segundos para almacenar la imagen y de minutos a horas para reconstruirla en 3D. Actualmente los nuevos softwares almacenan la imagen en décimas de segundo y son capaces de reconstruir la imagen espacial en un segundo.

Desde hace unos años, hemos ido observando como la ecografía tridimensional, pasaba de ser una promesa o

proyecto, a instalarse en la mayoría de los ecógrafos de diagnóstico ginecológico.

1.5.2. Modalidades de la ecografía tridimensional

Existen múltiples modalidades de la ecografía tridimensional:

- El modo multiplanar.
- El VCI.
- STIC.
- El modo 3D superficial.
- Modo nicho (**ver figura 8 y 9**).
- Biopsia 4D.
- B. Flow.
- Modo inverso.
- SRI.
- XTD-VIEW.
- TUI (**ver figura 10-11**).

- VOCAL (ver figura 12).

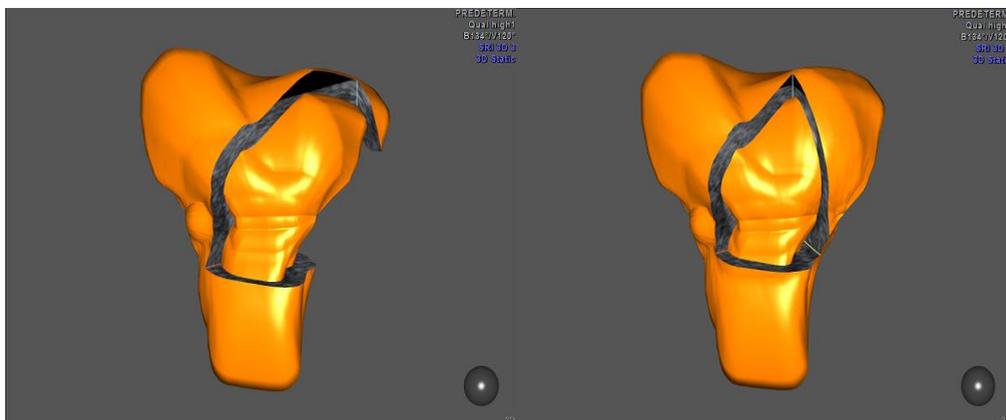


Figura 8. Imagen ecográfica 3D en modo nicho del endometrio.

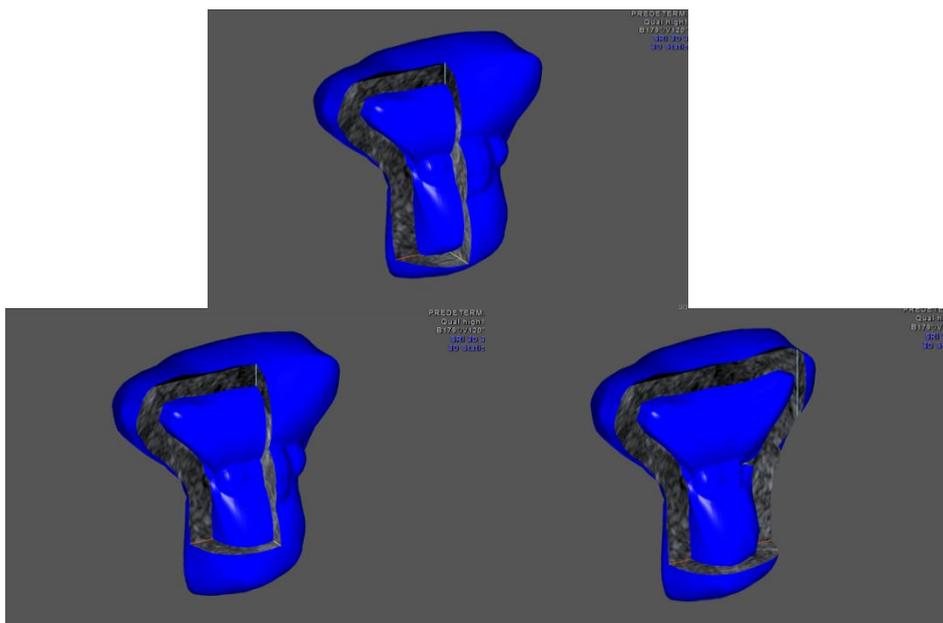


Figura 9: Imagen ecográfica 3D en modo nicho de un CE.

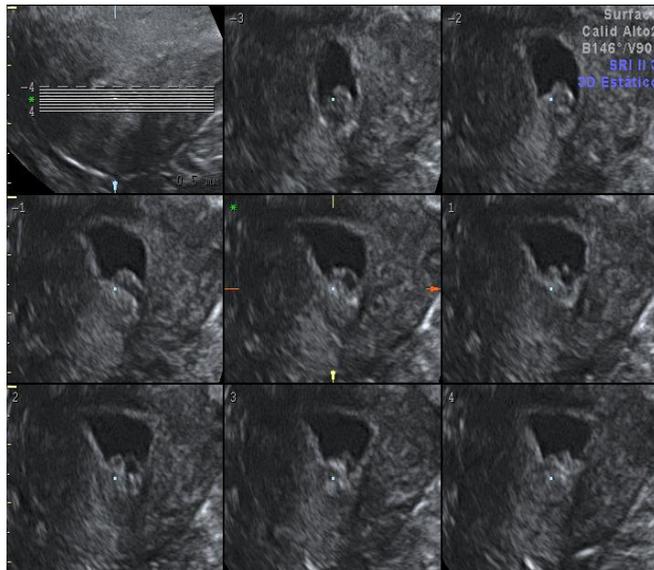


Figura 10. Imagen ecográfica 3D en modo TUI de un pólipo endometrial



Figura 11. Imagen ecográfica 3D en modo TUI de un CE

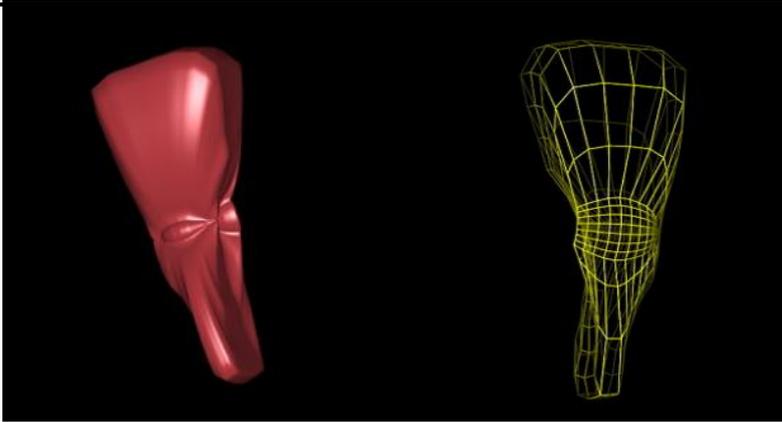


Figura 12: Imagen ecográfica modo VOCAL y malla del VE.

En nuestro trabajo, sólo haremos referencia al modo VOCAL (tanto para el cálculo del VE como para la vascularización en 3D), que es el objetivo de esta tesis.

1.5.3 VOCAL: Volumen endometrial y Angiografía Power Doppler 3D.

La medición fiable del VE sólo ha sido posible gracias a la introducción de la ecografía tridimensional. Esta nueva tecnología permite medir objetos irregulares y no emplea las clásicas fórmulas del elipsoide basadas en las medidas de la

ecografía bidimensional que pueden aportar errores importantes. Concretamente un programa diseñado específicamente para la medida de volúmenes, es capaz de generar un modelo tridimensional del endometrio (**ver figura 13**) a través de la reconstrucción virtual de los mismos mediante la obtención de diversas secciones seleccionadas mediante un eje de rotación de un determinado plano del espacio (**Schild RL 1999, Mercé 2006**).

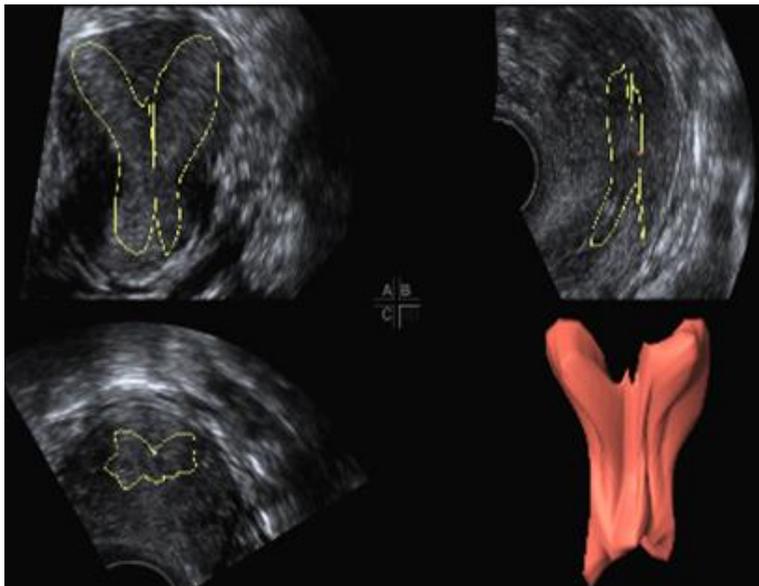


Figura 13. Medición del volumen endometrial mediante sistema VOCAL

La ecografía 3D dispone de un software informático que permite medir volúmenes de las diferentes estructuras que se observan en las imágenes. Este programa se denomina VOCAL, siglas que provienen de las palabras anglosajonas “Virtual Organ Computer–Aided analysis”, en castellano “análisis virtual de un órgano asistido por computador”. Este programa se fundamenta en el método rotacional, que permite delimitar volúmenes de una región de interés rotando los planos ortogonales que obtiene la sonda tridimensional, es decir longitudinal, sagital o plano A, transverso, axial o plano B y horizontal, coronal o plano C (Mercé 2006) (ver figura 14).

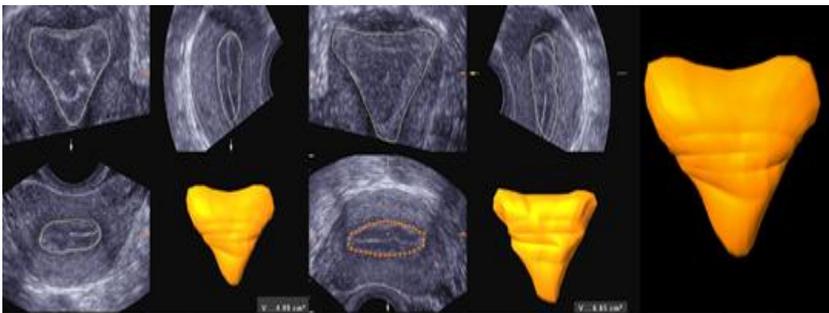


Figura 14. VOCAL de un endometrio aislado. A la izquierda y centro se muestra la forma de delimitar los planos espaciales. A la derecha se muestra el cálculo automático del VE en un CE.

Las rotaciones pueden realizarse desde cualquier plano, no obstante, los giros sólo se realizan en el eje vertical u horizontal de la región de interés. Al escoger el plano A o B se realizan las rotaciones sobre un eje vertical de un semicírculo de 180° . Si se elige el plano C, las rotaciones se realizan sobre un eje horizontal que afecta a los planos C y A. Se puede escoger el número de pasos de cada rotación, lo que permite seleccionar diferentes cortes sobre la imagen bidimensional del plano seleccionado. A partir del trazado del contorno de estos cortes bidimensionales el programa es capaz de recomponer los cortes intermedios y generar el volumen de la región de interés sobre la que se está trabajando. El volumen en superficie se define por triangulación tridimensional de los contornos bidimensionales, lo que significa que cada punto del contorno del corte bidimensional o plano N es conectado por medio de un triángulo en forma de malla con los correspondientes puntos en el plano N+1 Y N-1.

Una vez trazado y representado el volumen de la región de interés, el programa permite conocer su volumen en milímetros. Las estructuras irregulares, como por ejemplo el endometrio, requieren un trazado manual de los contornos para calcular su volumen (**ver figura 15 -18**).

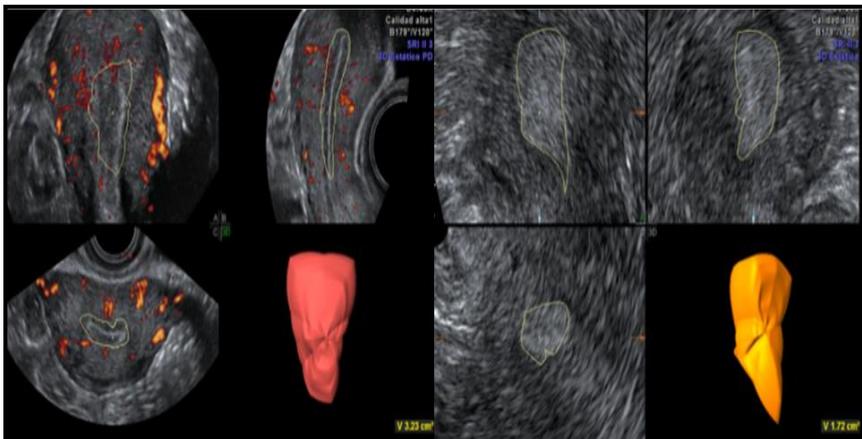


Figura 15. Sistema VOCAL para la valoración del VE de un endometrio trilaminar.

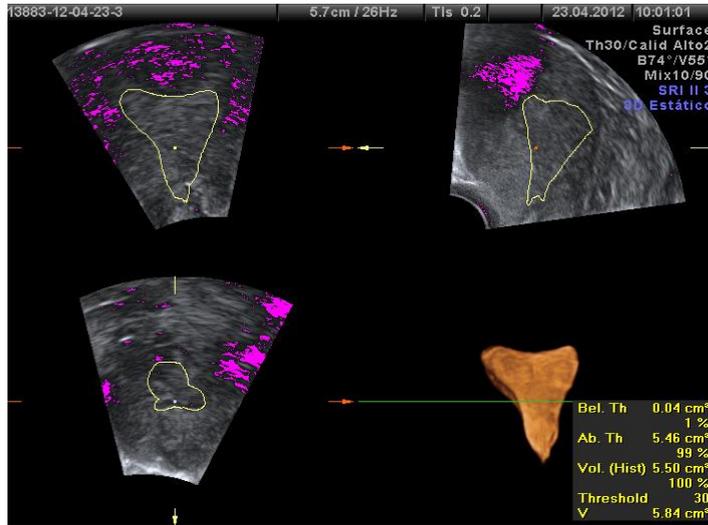


Figura 16. Sistema VOCAL para valorar el VE de un endometrio atrófico

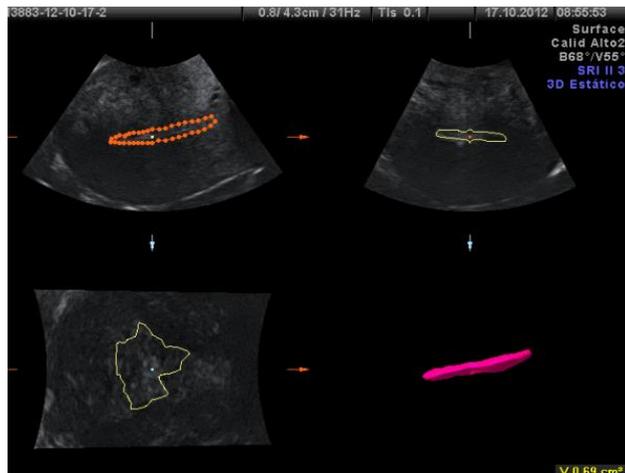


Figura 17. Otra imagen del sistema VOCAL para valorar el VE de un endometrio atrófico

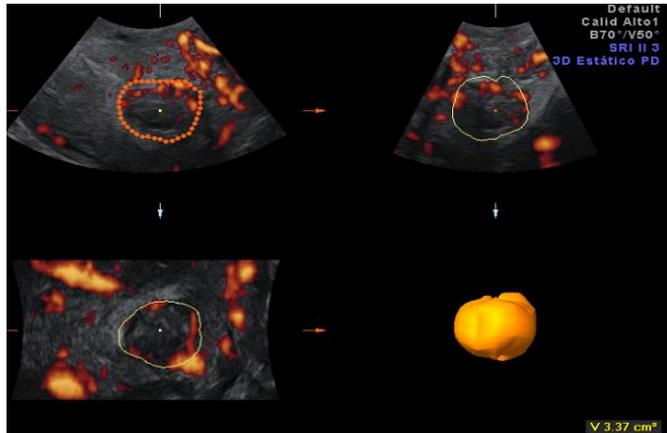


Figura 18. Sistema VOCAL para valorar el VE de un mioma submucoso

Otra posibilidad que ofrece este programa es la definición y medición automática de un doble contorno virtual. A partir de la superficie de la región de interés, el programa VOCAL es capaz de generar contornos paralelos al de referencia. Estos caparazones pueden ser internos o externos al contorno de la estructura y pueden definirse diferentes grosores (**ver figuras 19 - 23**).

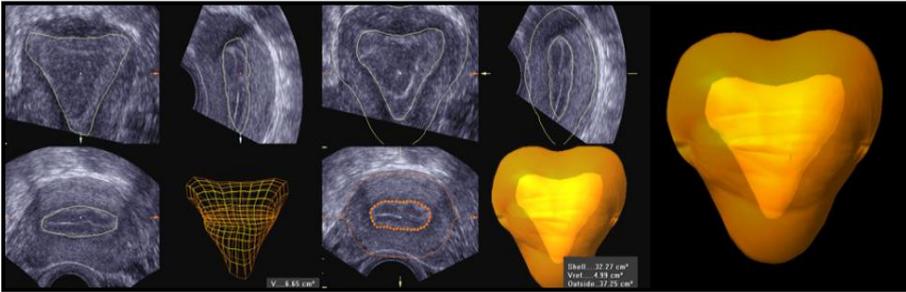


Figura 19. Medición del caparazón interno y externo de un endometrio.

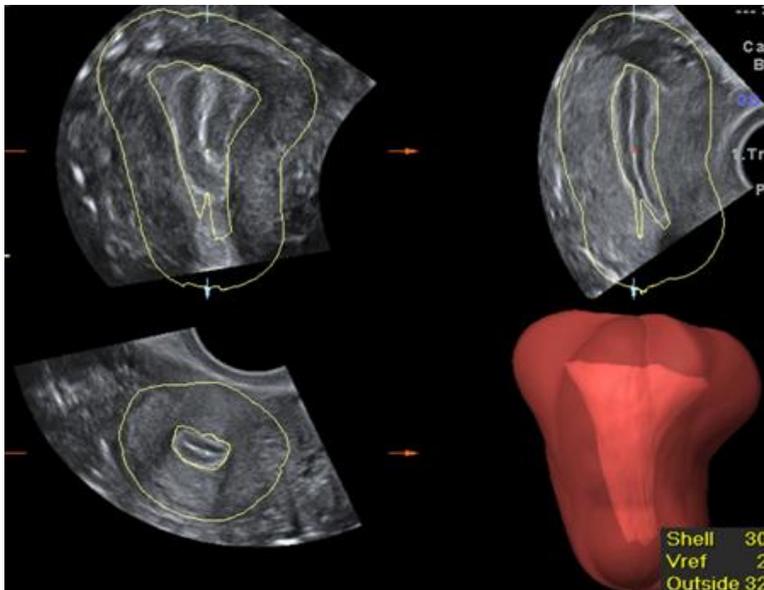


Figura 20. Modo VOCAL, sistema "corteza" para conseguir una perfecta delimitación entre miometrio y endometrio

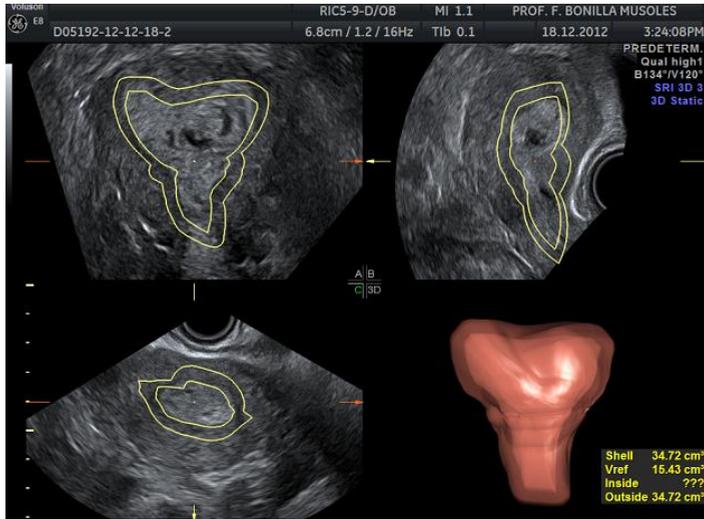


Figura 21. Medición del caparazón interno y externo en un CE. Se observa la infiltración endometrial mostrando la escasa capa de miometrio sano.

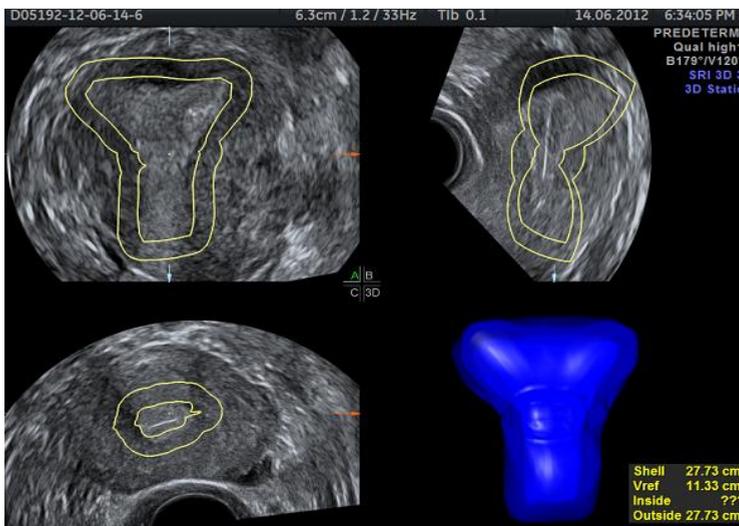


Figura 22. Otra imagen de medición del caparazón interno y externo en un CE.

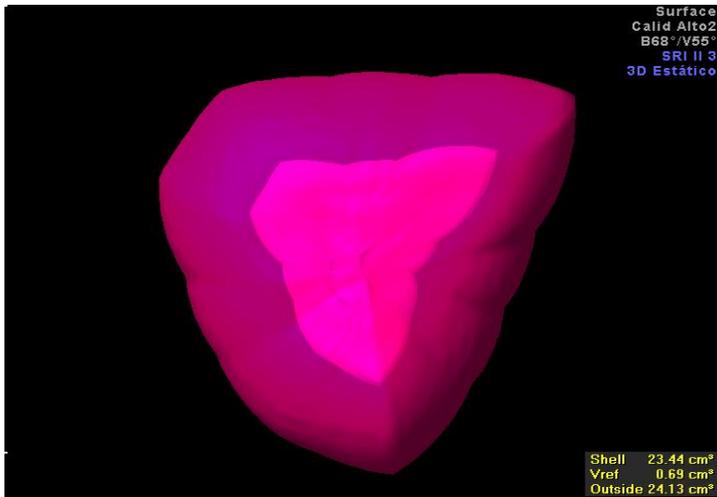


Figura 23. Medición del caparazón interno y externo de un endometrio atrófico. Se observa escaso volumen endometrial con más capa miometrial.

La angiografía power Doppler es otra de las herramientas desarrolladas con la tecnología tridimensional. Su utilización para el estudio de la patología endometrial, es realizar un análisis de la vascularización de toda la zona sospechosa de la lesión. Una vez seleccionado el volumen, se procede a la reconstrucción tridimensional, y se obtiene un cálculo automatizado del histograma, mediante el valor medio de los

voxels gris vs color, calculándose de este modo, los distintos índices vasculares (**Raine-Fenning 2003**):

- VI (índice de vascularización): Mide el número de voxel color en el volumen estudiado, representando el número de vasos sanguíneos que los expresa como un porcentaje, de esta forma se calcula la densidad vascular.
- FI (índice de flujo): Es el valor color promedio de todos los voxels color de la región de interés. Representa la intensidad promedio del flujo sanguíneo.
- VFI (índice de vascularización-flujo): Es el valor promedio de todos los voxels color y grises. Éste índice representa tanto la vascularización como el flujo sanguíneo, por lo que se asemeja a la perfusión de interés.

La imagen power Doppler se caracteriza esencialmente por su elevada sensibilidad para representar cualquier vaso, tanto de los grandes como de la microvascularización. Esto se explica porque la imagen se configura por la amplitud de los ultrasonidos en vez de por la frecuencia Doppler como ocurre en el Doppler color convencional **(Alcázar 2003)**.

Además según la cartografía de flujos Power-Doppler, existen tres patrones diferentes de vascularización, que son los siguientes **(Alcázar 2003)**:

- Patrón de múltiples vasos (patrón A): Múltiples vasos encontrados en el espesor del endometrio y en la interfase miometrio-endometrio. Este patrón de flujo sanguíneo se considera característico del CE. Esto refleja el fenómeno de neoangiogénesis **(ver figura 24)** **(Mahmoud 2012)**.

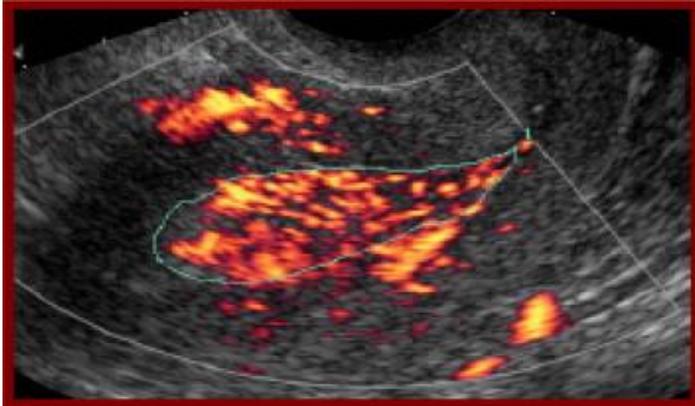


Figura 24. Imagen ecográfica con power Doppler de la vascularización en un CE. Múltiples vasos que representan la neoangiogénesis.

- Patrón de único vaso (patrón B): Un único vaso se identifica penetrando en el endometrio desde el miometrio. Este patrón es característico de los pólipos endometriales, este vaso corresponde con el pedículo vascular del pólipo (**ver figura 25) (Mahmoud 2012).**



Figura 25. Imagen ecográfica con power Doppler de la vascularización en un pólipo endometrial. Se observa el pedículo vascular.

- Patrón de vasos dispersos (patrón C): Escasos vasos se identifican de forma dispersa por el endometrio. Este patrón es característico de las hiperplasias endometriales **(ver figura 26) (Mahmoud 2012)**.

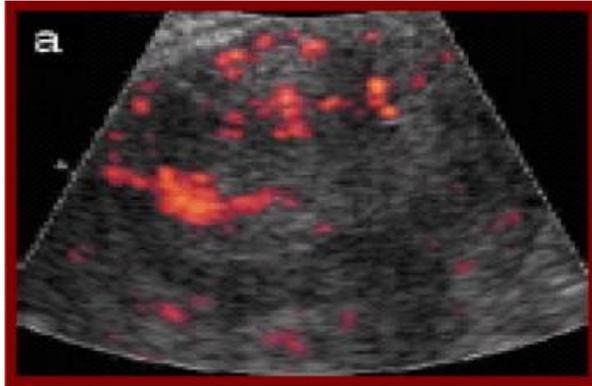


Figura 26. Imagen ecográfica con power Doppler de la vascularización en una hiperplasia endometrial.

Esta herramienta vendría a tener una **doble utilidad**: por un lado, de manera descriptiva, evaluar toda la red vascular endometrial y miometrial, y ayudar a discriminar las posibles zonas de infiltración. Por otra parte, la medida de los distintos índices, podría tener su valor a la hora de confeccionar un score pronóstico.

De la utilización del doppler en ecografía 2D para patología endometrial, existen múltiples publicaciones con resultados discrepantes, en gran parte, por la aleatoriedad a la hora de elegir el muestreo, de forma puntual.

De este modo, el valor añadido del Power Doppler en 3D, sería obtener una visión conjunta, con la posibilidad de evaluar toda la zona sospechosa de lesión (ver figuras 27-30).

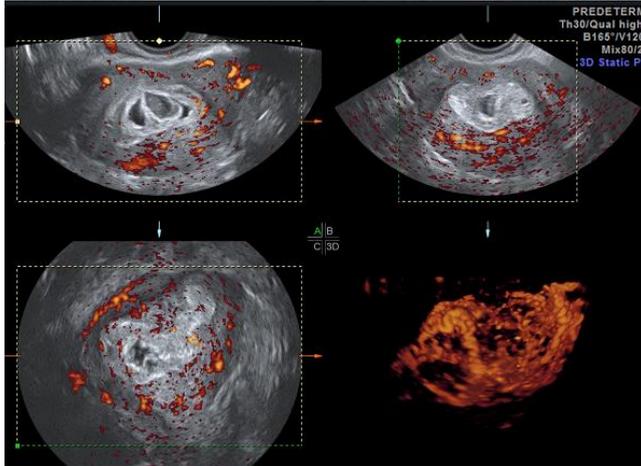


Figura 27. Vasculización en 3D de todo el volumen de un CE.

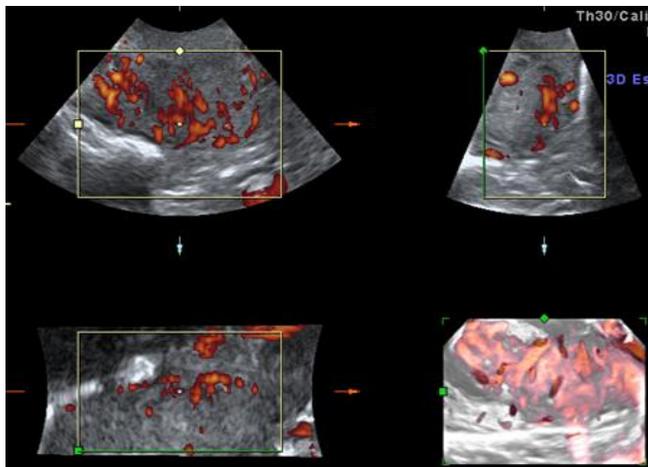


Figura 28. Otra imagen de la vasculización en 3D de todo el volumen de un CE.

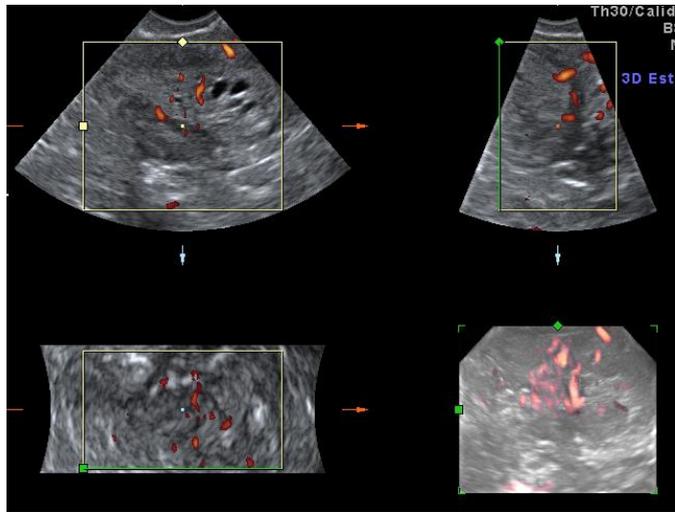


Figura 29. Vascularización en 3D de todo el volumen en una hiperplasia endometrial.



Figura 30. Histograma del cálculo de los índices vasculares con VOCAL

El volumen y vascularización en 3D ya han sido estudiados por varios investigadores para el diagnóstico de patología maligna en pacientes con sangrado postmenopáusico.

Ya K. Gruboeck en el 1996 comparó el GE con el VE en mujeres con sangrado postmenopáusico. Se estudiaron un total de 103 pacientes obteniendo la medición del grosor y volumen endometrial y su correlación con la AP. Concluyeron que el valor de corte del GE para el diagnóstico de cáncer fue de 15mm con una sensibilidad de 83,3% y de 13ml fue el valor de corte para el VE con una sensibilidad de 100%. Concluyen en que la medida del VE es superior como método diagnóstico comparando con el GE, para el diagnóstico de CE.

Entre los estudios más recientes se encuentra, un estudio realizado en 2007 por M. Odeh en el que evaluaron a 56 pacientes con sangrado postmenopáusico y a 84 con sangrado perimenopáusico, a las que se les realizó una ecografía midiendo el GE, el VE, el VI, el FI y el VFI y posteriormente en todas tomaron una biopsia teniendo un estudio anatomo-

patológico. De todas las medidas que obtuvieron, el mejor predictor de CE fue un VE de 3.56cc o superior con una sensibilidad de 93,1% y una especificidad de 36,2%.

En este estudio también valoraron la importancia de la vascularización y tuvieron tres casos con CE que no hubieran sido diagnosticados si sólo se hubieran fijado en los valores de vascularización, mientras que en estos tres casos tanto el grosor como el volumen endometrial fueron patológicos. Si se tomara como punto de corte un VE de 3,56cc dos casos hubieran sido no diagnosticados, uno de ellos presentaba una alteración en la vascularización, mientras que el otro caso solo presentaba un GE de 5mm, es decir, que con la ecografía en modo 2D podría no haber sido diagnosticado ya que se hubiera dudado en realizar una biopsia. Un grosor de 5mm tuvo una sensibilidad de 96,6% y una especificidad de 12,1%.

Yaman en el año 2008 también compara el VE y GE para el diagnóstico de CE en pacientes con sangrado postmenopáusico. Estudió a 213 pacientes obteniendo un VE mínimo de 2,7mm

(S=100%, E=69%) y un grosor mínimo de 7mm (S=100%, E=44,20%). No estudió el componente de la vascularización. Su conclusión fue que el VE presenta mayor especificidad, por lo tanto es capaz de identificar mejor los casos negativos comparando con la ecografía convencional.

Resumiendo todo lo anterior, se ha visto que aunque la medición del GE sea un método simple, la medición del VE parece ser más precisa, presenta mayor especificidad para el diagnóstico de CE. Además en algunos casos se ha visto que la determinación de los diferentes índices de vascularización por 3D también es necesaria para un diagnóstico más preciso.

Además con la ecografía 3D se calcula el VE formado por varias áreas y así permite detectar irregularidades del endometrio en diferentes planos y no solo en un plano como ocurre con el modo 2D. Además aporta mejor calidad de imagen.

Por ejemplo en la figura siguiente se observa como con la ecografía 2D vemos una LE homogénea y al aplicar el 3D se observa la imagen de un pólipo endometrial, sin necesidad de realizar una histerosonografía para su visualización que sería una técnica más invasiva **(ver figuras 31-33)**.

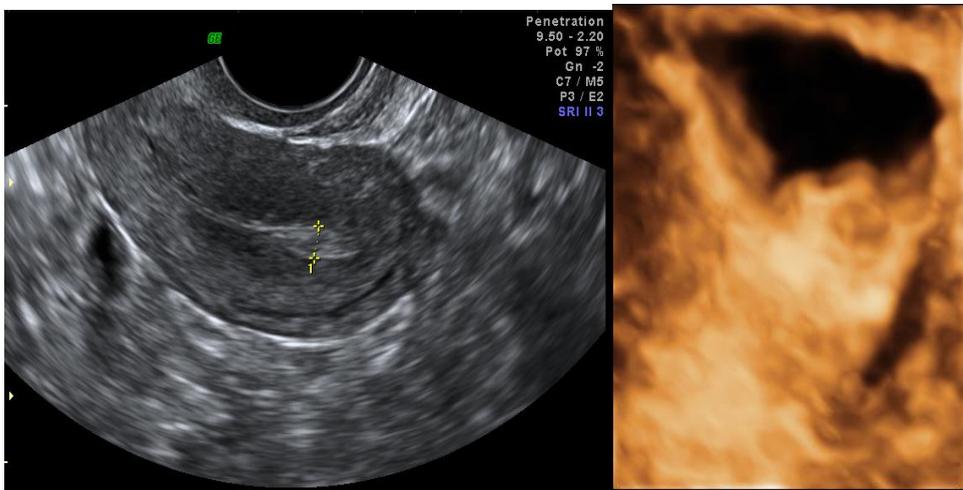


Figura 31. A la izquierda imagen ecográfica modo 2D de la cavidad uterina con su endometrio. A la derecha, se visualiza un pólipo endometrial al aplicar la 3D

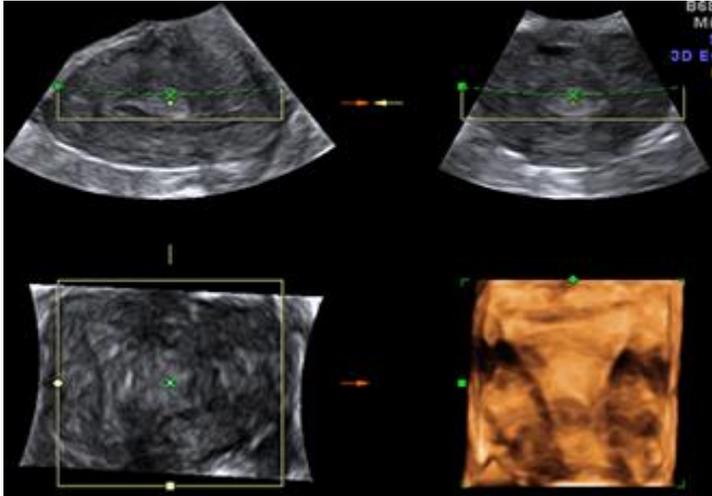


Figura 32. Imagen ecográfica 3D visualizándose perfectamente un pólipo endometrial

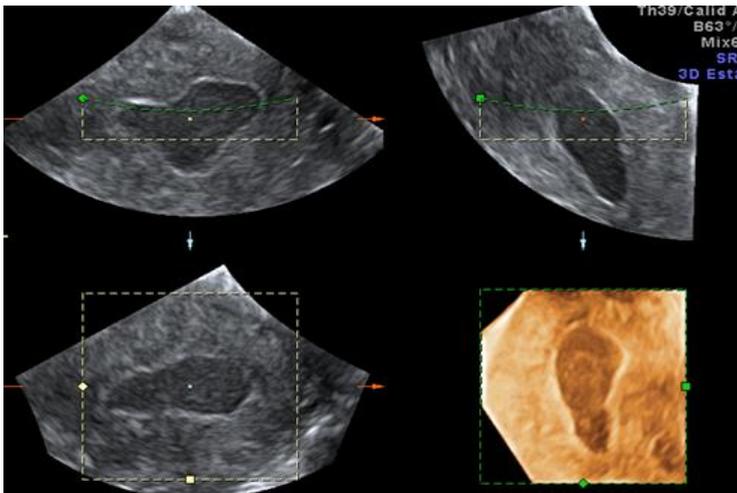


Figura 33. Imagen ecográfica 3D de un mucometra. Se observa mejor calidad de imagen que con la 2D

Sin embargo, con los estudios anteriores no se ha llegado a encontrar un punto de corte uniforme que permita determinar la sospecha de un proceso neofornativo a partir de un determinado volumen.

En nuestro estudio no se ha estudiado la reproducibilidad inter e intraobservador sobre la toma de las medidas ecográficas, pero sí que ha sido demostrado en otros trabajos la alta reproducibilidad sobretodo utilizando rotaciones bajas (9 o 15) **(Raine-Fenning 2002 y 2003)**.

Alcázar demostró que el VE y los índices de vascularización subendometriales eran reproducibles. La reproducibilidad interobservador en el endometrio tumoral fue más similar que en el endometrio estimulado **(Alcázar 2005)**.

Mercé también llegó a la conclusión que el VE y los índices de power Doppler endometriales y subendometriales tienen una aceptada reproducibilidad, siendo altamente significativo en endometrios tumorales. La fiabilidad de esta técnica no

demostró ser influenciada significativamente por lo planos y los grados de rotación. Por lo tanto estos resultados suponen que el power doppler 3D y VOCAL son métodos fiables para evaluar los cambios endometriales fisiológicos y patológicos **(Mercé 2006)**.

Por todas las razones anteriormente citadas, pensamos que es necesario trabajos donde se estudie una mayor muestra de pacientes y así llegar a unos puntos de corte más adecuados, ponderados y exactos para el diagnóstico de CE en mujeres con sangrado postmenopáusico, para ello en este trabajo se pretende comparar a diferencia de los anteriores estudios todos los parámetros (GE y vascularización en 2D con VE y vascularización en 3D) en el mismo trabajo para diferenciar entre patología maligna y benigna.

OBJETIVOS

2. OBJETIVOS

- El objetivo principal es estudiar la capacidad diagnóstica de la ecografía 3D (volumen endometrial y vascularización) para diferenciar entre patología endometrial maligna y benigna en mujeres postmenopáusicas sintomáticas, es decir, con sangrado postmenopáusico.

Como objetivos secundarios serían los siguientes:

- Estudiar las modificaciones del mapa vascular del cáncer de endometrio en relación al tiempo de menopausia así como al tipo y grado de extensión de la FIGO del cáncer de endometrio.

-Comparar el volumen y el grosor endometrial con el grado y estadio de los tumores según la histología.

- Valorar si determinados factores de riesgo para cáncer de endometrio se relacionan con volúmenes y grosores endometriales más elevados y modificaciones en la vascularización.

- Valorar también si estos factores de riesgo, son más frecuentes estadísticamente hablando en el grupo de patología maligna.

MATERIAL

Y

MÉTODOS

3. MATERIAL Y MÉTODOS

En el presente estudio hemos reclutado mediante muestreo consecutivo a 135 pacientes que han consultado por sangrado postmenopáusico en el servicio de urgencias o consultas externas del Departamento de Ginecología del Hospital Clínico Universitario de Valencia (HCUV) desde Diciembre de 2011 a Diciembre de 2012.

Este estudio ha sido aprobado por el comité ético del HCUV. Se ha informado debidamente a la paciente y tras ésta dar su consentimiento se ha realizado la exploración.

Dicho estudio no ha supuesto ningún coste económico ya que se ha utilizado el ecógrafo que tenemos en nuestra consulta de Diagnóstico Prenatal y que está financiado por los fondos de la Conselleria. Este ecógrafo es el modelo General Electric Voluson 730 Expert.

Criterios de inclusión: Mujeres con sangrado postmenopáusico, definido éste como sangrado tras 12 meses sin genitorragia desde que se inicia la menopausia, en mujeres por encima de 40 años y que no han recibido tamoxifeno ni THS.

De las 135 pacientes que hemos recopilado, sólo estudiamos a 130 pacientes, los otros cinco fueron excluidos por presentar ecográficamente imágenes de miomas submucosos (tres casos) y hematómetra (dos casos) que distorsionaban la LE dificultando su medición.

A todas las pacientes se les ha realizado una ECOTV en posición de litotomía con la vejiga vacía, previa a la toma de muestra endometrial (por pipelle, legrado o histeroscopia).

La ecografía se ha realizado en un corte longitudinal, tomando la zona de mayor grosor de ambas interfases miometrio-endometrio, sin incluir si existen masas anormales.

Medimos el GE en modo 2D y aplicamos el Doppler donde valoramos:

- Mapa vascular: Presencia y ausencia de vascularización intraendometrial y su morfología.
- Medición de los índices de flujo: Valoración de forma sistemática de los índices de Resistencia (IR) y Pulsatibilidad (IP).

Posteriormente obtuvimos un VE en modo 3D utilizando el 3D estático con la opción superficie con un filtro de 90Hz. Posteriormente aplicamos el Power Doppler con un PRF de 0.9Hz y se vuelve a aplicar el modo 3D con un ángulo de barrido máximo obteniendo un histograma de forma automática de los tres índices de vascularización (VI, FI E VFI) que ya hemos explicado anteriormente.

La obtención del VE se realizó con la aplicación tridimensional VOCAL (“Virtual Organ Computer-Aided Analysis”).

La captura de imágenes tridimensionales puede realizarse de dos maneras: manual o automática. El modo manual requiere el movimiento manual, como su propio nombre indica, del transductor a través de toda el área o región de interés (RDI), área de la cual se pretende estimar el volumen.

El modo automático, utilizado dicho sea de paso en el presente estudio, adquiere las imágenes a través de un transductor específico de 3D. Una vez seleccionados el programa VOCAL del software de ecografía 3D del ecógrafo para la obtención de volúmenes se selecciona el área de la cual se quiere conocer el volumen. En el caso del presente estudio, se obtuvo un plano longitudinal medio uterino en el que se visualiza el endometrio en su totalidad, desde cérvix hasta fundus. El área o región de interés (RDI), también denominada ROI (“Region Of Interest”) o Volumen box, se seleccionó de forma manual abarcando la totalidad del útero.

Estas imágenes fueron almacenadas y manipuladas con posterioridad al momento de la realización de la ecografía.

Para el procesado de las imágenes y cálculo del volumen se utilizó la aplicación multiplanar display. En ella quedan reflejadas en la pantalla imágenes de la RDI en los tres planos perpendiculares del espacio, axial, sagital y coronal. En el presente estudio se seleccionó el plano sagital o plano A. Situando el eje de rotación vertical en el punto medio del endometrio se generan rotaciones sobre él de 30º.

En cada corte presentado se dibuja manualmente el contorno de la porción de endometrio visualizada. Una vez obtenidos todos los contornos en la totalidad de los planos se obtiene automáticamente el volumen total.

Además también recogimos los siguientes datos que corresponden a los diferentes factores de riesgo de patología maligna de endometrio:

- Edad.
- Menarquia.
- Menopausia (tiempo desde la última FUR).
- Paridad.

- Obesidad (calculado como IMC).
- Presencia o no de DM e HTA.
- Existencia de predisposición genética (antecedentes de síndrome de Lynch, cáncer de mama)
- Fumadoras
- Abuso de alcohol

Análisis estadístico:

Los datos cualitativos fueron descritos por frecuencia y porcentajes, los datos cuantitativos en medias, desviaciones estándar y medianas.

Utilizamos la t-Student para datos independientes para comparar los valores ecográficos en el grupo de benignidad y malignidad.

El test de Chi Cuadrado para comparar los factores de riesgo con la histología (benignidad o malignidad).

La t-Student para datos independientes y el test de Regresión Lineal para comparar los factores de riesgo con los valores ecográficos obtenidos.

El estudio de Kruskal-Wallis lo hemos utilizado para comparar los valores ecográficos con los diferentes grupos y grados histológicos.

El test de Regresión Lineal también fue usado para comparar valores ecográficos con el tiempo de menopausia.

Un valor de p menor de 0,05 fue considerado como estadísticamente significativo.

Las curvas ROC se utilizaron para calcular la sensibilidad y especificidad del grosor y volumen endometrial y de los índices de vascularización.

Para el tratamiento estadístico utilizamos el SPSS versión 17.

RESULTADOS

4. RESULTADOS

En total hemos estudiado a 130 pacientes, de las cuáles 32 pacientes tuvieron CE (25%) y en 98 pacientes se obtuvo una histología de benignidad (75%) (**ver figura 34**).

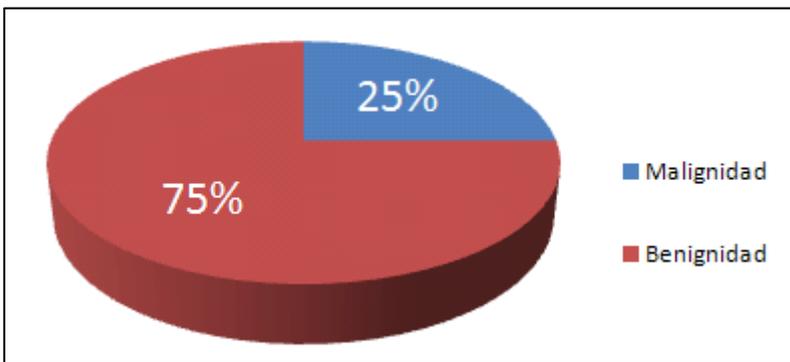


Figura 34. Gráfico representativo del porcentaje de patología maligna y benigna recopilada en el estudio.

De las 98 pacientes con histología de benignidad, 51 casos fueron diagnosticadas de atrofia endometrial (52%), 34 casos fueron pólipos endometriales (35%), 10 casos de hiperplasia sin atipias (10%), 2 casos de hiperplasia con atipias (2%) y 1 caso de mioma submucoso (1%) (**ver figura 35**).

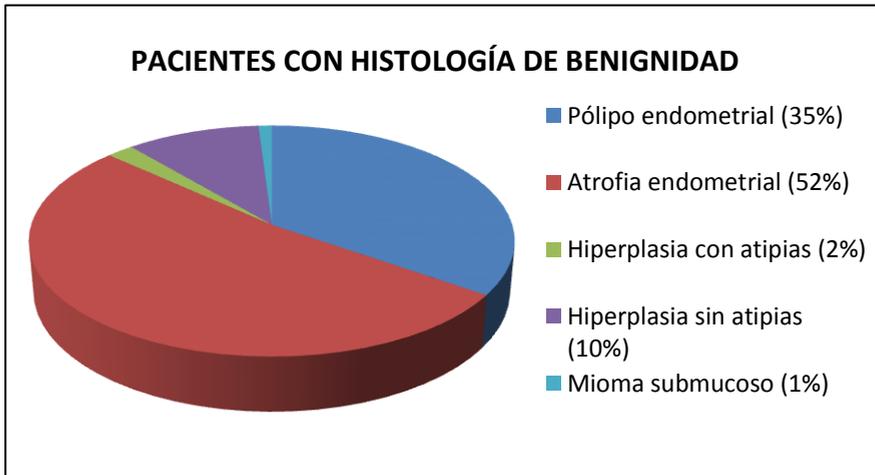


Figura 35: Gráfico representativo del porcentaje de grupos histológicos de benignidad estudiados.

En cuanto a los tipos histológicos de malignidad encontrados, un 63% se trataba de adenocarcinomas tipo endometriode, en ocasiones con parcial diferenciación escamosa o papilar. En 10 casos se trataba de carcinoma endometrial tipo papilar (31%). Se encontraron dos casos de carcinoma epidermoide (6%).

La distribución por estadios FIGO y por grados histológicos del adenocarcinoma se representan en las siguientes figuras. Los adenocarcinomas en estadio I representaban el 70% del total y el estadio II el 30%. No tuvimos ningún caso de CE en estadio III

y IV (ver figura 36). Obtuvimos un 23 % de adenocarcinomas de grado I, 62% de grado II y 15% de grado III (ver figura 37).

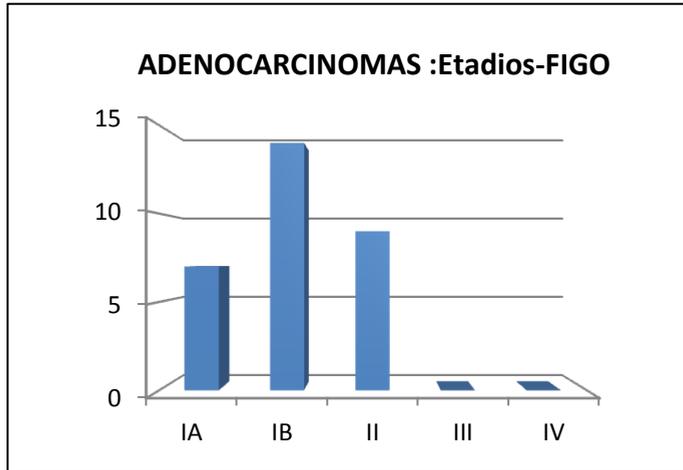


Figura 36. Gráfico representativo de la distribución por estadios FIGO del adenocarcinoma



Figura 37. Gráfico representativo de la distribución por grados histológicos del adenocarcinoma

Para realizar las comparaciones, se han dividido a las pacientes en dos grupos: Un grupo con histología normal y otro grupo con histología patológica (anteriormente ya hemos comentado qué pacientes pertenecen a cada grupo).

El GE medio fue de 6,95mm en el grupo con histología de benignidad y de 16,74mm en el grupo con histología de malignidad ($p=0,032$ t-Student independiente). El VE medio fue de 3,36cc en el grupo de benignidad y de 18,18cc en el grupo de malignidad ($p=0,015$ t-Student independiente). El IP medio de 1,13 en el grupo normal y de 2,50 en el grupo patológico ($p>0,05$ t-Student independiente). El IR medio de 0,71 en el grupo normal y de 0,41 en el grupo patológico ($p=0,022$ t-Student independiente). El VI, FI e VFI medios en el grupo de normalidad fueron respectivamente de 3.43, 27.02, 1.29 y en el grupo de malignidad de 4,11; 34,49; 1,47 (todos los valores con $p<0,05$ t-Student independiente) (**ver tabla 2**).

Por lo tanto se observa que tanto el grosor como el volumen endometrial son estadísticamente superiores en el grupo de CE.

Los índices de flujo en 3D son estadísticamente más elevados en el grupo de patología maligna y el IR alcanza valores estadísticamente menores en el grupo de patología maligna.

	Histología benignidad Media (DS)	Adenocarcinoma Media (DS)	p
GE (mm)	6.95 (4.71)	16.74 (8.96)	0.032
IP	1.13 (0.45)	2.50 (3.15)	>0.05
IR	0.71 (0.24)	0.41 (0.35)	0.022
VE (cc)	3.36 (6.55)	18.18 (24.71)	0.015
VI	3.43 (2.68)	4.11(4.27)	0.036
FI	27.04 (9.24)	34.49 (17.08)	0.025
VFI	1.29 (1.06)	1.47 (1.69)	0.045

Tabla 2. Valores medios obtenidos para cada parámetro ecográfico según la histología de benignidad o malignidad

En la siguiente tabla resumimos los valores medios de cada parámetro ecográfico que hemos analizado en nuestro estudio, para cada grupo histológico obtenido (estudio de Kruskal-Wallis). Tras realizar las comparaciones obtenemos que son

significativamente estadísticos ($p < 0,05$) cuando comparamos el GE del adenocarcinoma e hiperplasia que son mayores que el de la atrofia endometrial. El IR del adenocarcinoma es significativamente menor que el del pólipo, la atrofia endometrial y la hiperplasia. El VE es mayor cuando comparamos adenocarcinoma con atrofia e hiperplasia endometrial. El VI, FI e VFI son mayores al comparar el adenocarcinoma con la atrofia, el pólipo y la hiperplasia endometrial.

No se obtienen diferencias estadísticamente significativas cuando comparamos la vascularización entre el grupo con atrofia endometrial y el grupo con pólipos endometriales. En cambio si comparamos estos dos grupos con el grupo de hiperplasia endometrial, observamos que el IR es mayor, aunque no significativamente, en el grupo de hiperplasia y los índices de vascularización en 3D son menores en las hiperplasias. Esto según la literatura no es concordante, ya que cabe pensar que las hiperplasias deben presentar más vascularización que los endometrios atróficos. En realidad en nuestro estudio sí que se

cumple dicha teoría ya que de los 51 casos de mujeres con atrofia endometrial, solo en dos casos se observó vascularización, obteniendo flujos altos de vascularización sin ninguna razón aparente (**ver tabla 3-8**).

COMPARACIÓN ESTADÍSTICA DEL GROSOR ENDOMETRIAL		
Atrófico versus:	6.59 (3.23)	
Pólipo	9.61 (5.24)	>0.05
CE	16.74 (8.7)	0.028
Hiperplasia	10.60 (4.47)	0.045
Pólipo versus	9.61 (5.24)	
CE	16.74 (8.7)	>0.05
Hiperplasia	10.60 (4.47)	>0.05
CE versus	16.74 (8.7)	
Hiperplasia	10.60 (4.47)	>0.05

Tabla 3. Comparación del GE medio entre los diferentes grupos histológicos.

COMPARACIÓN ESTADÍSTICA DEL VOLUMEN ENDOMETRIAL		
Atrófico versus:	2.49 (1.25)	
Pólipo	5.54 (10.59)	>0.05
CE	18.18 (24.66)	0.018
Hiperplasia	3.18 (1.61)	>0.05
Pólipo versus	5.54 (10.59)	
CE	18.18 (24.66)	>0.05
Hiperplasia	3.18 (1.61)	>0.05
CE versus	18.18 (24.66)	
Hiperplasia	3.18 (1.61)	0.023

Tabla 4. Comparación del VE medio entre los diferentes grupos histológicos

COMPARACIÓN ESTADÍSTICA DEL IR		
Atrófico versus:	0.65 (1.21)	
Pólipo	0.67 (1.12)	>0.05
CE	0.41 (0.16)	0.035
Hiperplasia	0.92 (0.15)	>0.05
Pólipo versus	0.67 (1.12)	
CE	0.41 (0.16)	0.037
Hiperplasia	0.92 (0.15)	>0.05
CE versus	0.41 (0.16)	
Hiperplasia	0.92 (0.15)	0.023

Tabla 5. Comparación del IR medio entre los diferentes grupos histológicos.

COMPARACIÓN ESTADÍSTICA DEL VI		
Atrófico versus:	2.31 (1.5)	
Pólipo	1.11 (1.32)	>0.05
CE	4.11 (7.82)	0.025
Hiperplasia	0.05 (0.16)	0.028
Pólipo versus	1.11 (1.32)	
CE	4.11 (7.82)	0.031
Hiperplasia	0.05 (0.16)	>0.05
CE versus	4.11 (7.82)	
Hiperplasia	0.05 (0.16)	0.013

Tabla 6. Comparación del VI medio entre los diferentes grupos histológicos.

COMPARACIÓN ESTADÍSTICA DEL FI		
Atrófico versus:	25.01 (7.96)	
Pólipo	26.12 (0, 35.44)	>0.05
CE	34.49 (8.93)	0.035
Hiperplasia	19.85 (6.21)	>0.05
Pólipo versus	26.12 (0, 35.44)	
CE	34.49 (8.93)	0.038
Hiperplasia	19.85 (6.21)	>0.05
CE versus	34.49 (8.93)	
Hiperplasia	19.85 (6.21)	0.021

Tabla 7. Comparación del FI medio entre los diferentes tipos histológicos.

COMPARACIÓN ESTADÍSTICA DEL VFI		
Atrófico versus:	0.72(015)	
Pólipo	0.37 (0.25)	>0.05
CE	1.47 (6.54)	0.033
Hiperplasia	0.01 (0.12)	>0.05
Pólipo versus	0.37 (0.25)	
CE	1.47 (6.54)	0.028
Hiperplasia	0.01 (0.12)	>0.05
CE versus	1.47 (6.54)	
Hiperplasia	0.01 (0.12)	0.017

Tabla 8. Comparación del VFI medio entre los diferentes tipos histológicos.

También hemos comparado si existe relación entre presentar factores de riesgo para adenocarcinoma con grosores y volúmenes endometriales mayores por ecografía. En la tabla siguiente se observa como las pacientes que presentan DM e HTA se relacionan con grosores y volúmenes endometriales mayores, obtenidos ecográficamente, sin obtener resultados significativamente estadísticos (t-Student para datos independientes) (**ver tabla 9**).

	GE (mm)	VE (cc)	p
Diabetes	13.40 (8.92)	12.74(20.51)	>0.05
No Diabetes	7.74(5.93)	4.73(11.20)	
HTA	12.90 (8.51)	12.10(19.63)	>0.05
No HTA	7.67 (6.07)	4.58 (11.24)	
Fumadora	10.21(8.41)	10.29(24.18)	>0.05
No Fumadora	9.24 (7.21)	6.55 (13.11)	>0.05

Tabla 9. Comparación de los valores medios del GE y VE según los factores de riesgo (DM, HTA, tabaquismo).

Al comparar si existía correlación entre la edad y obesidad con VE y GE aumentados, se concluye en que no hay relación (test de correlación) y al comparar con la paridad (test de Kruskal-Wallis), tampoco existe correlación (**ver tablas 10-12 y figuras 38-41**).

Paridad	0	1	2	3	4	5	6	Chi-square	p
promedio	n11	n35	n54	n22	n5	n1	n2		
GE	85.5	76	59.5	59.3	27.9	31.5	109	16.32	0.12
VE	77.5	77.1	60.6	58.8	31	7.5	114	16.29	0.12

Tabla 10. Correlación entre la paridad y el GE y VE

	Edad(R Square)	p
GE	0.056	<0.01
VE	0.004	>0.05

Tabla 11. Correlación entre la edad y el GE y VE

	Obesidad(R Square)	p
GE	0.130	<0.01
VE	0.083	<0.01

Tabla 12. Correlación entre la obesidad y el GE y VE

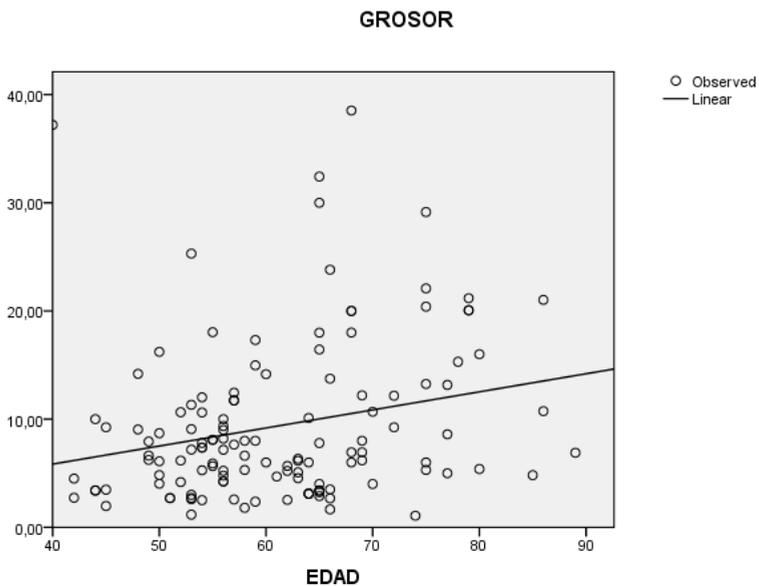


Figura 38. Representación gráfica de la correlación entre GE y edad

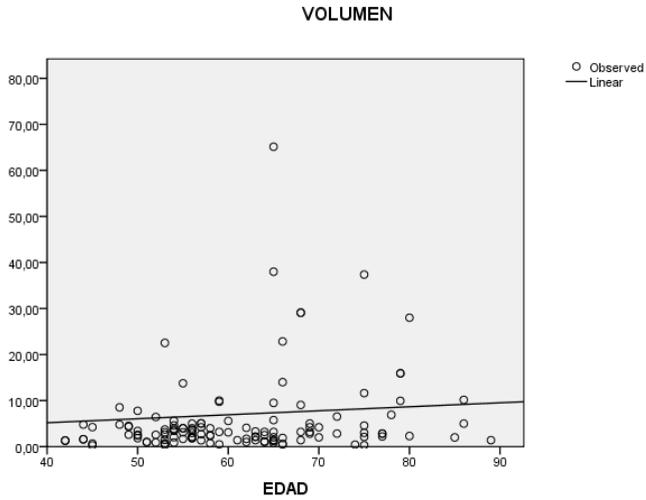


Figura 39. Representación gráfica de la correlación entre VE y edad

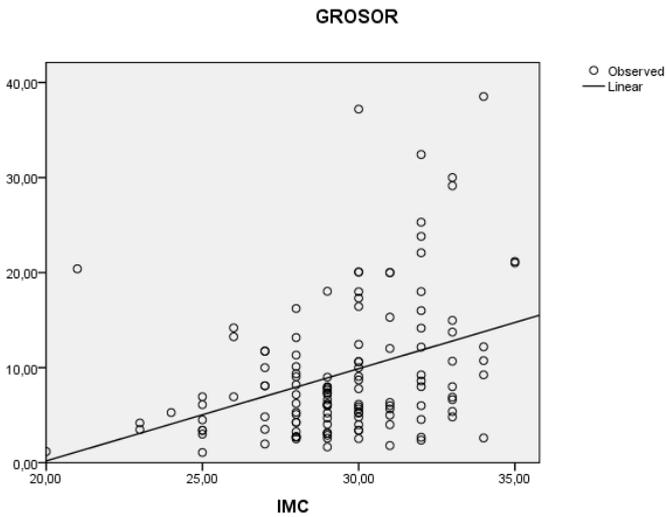


Figura 40. Representación gráfica de la correlación entre GE e IMC

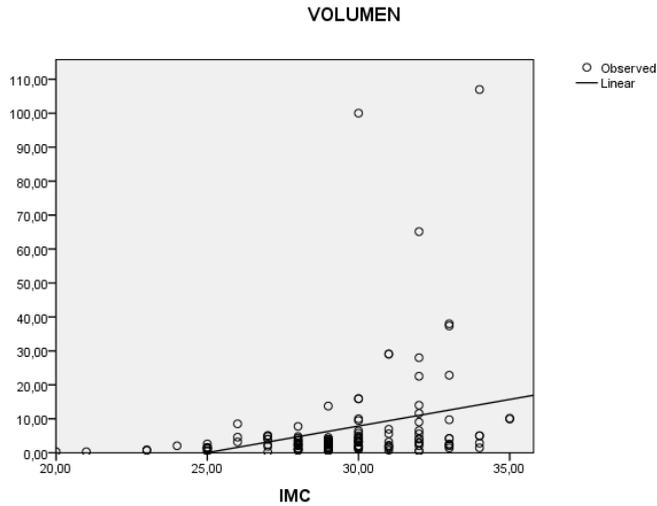


Figura 41. Representación gráfica de la correlación entre VE e IMC

También hemos comparado si pacientes que presentan factores de riesgo para CE, se asocian más frecuentemente con histología de malignidad (test chi-cuadrado). En la siguiente tabla se puede observar, que las mujeres de mayor edad, las que han parido menos veces, las obesas, las diabéticas e HTA presentan más CE no obteniendo significancia estadística. Por otra parte las pacientes fumadoras presentan menos CE siendo

este parámetro estadísticamente significativo, aunque no recomendable para la práctica clínica (**ver tabla 13**).

	Benignidad	Malignidad	p
	Media (DS)	Media (DS)	
Edad	59.29 (9.5)	66.27 (11.3)	>0.05
Paridad	2.01 (1.03)	1.55 (1.27)	>0.05
Obesidad (IMC)	28.73 (2.51)	31.57 (2.17)	>0.05
Diabetes	17	20	0.584
HTA	18	24	0.124
Fumadora	12	4	0.012

Tabla 13. Características demográficas de las mujeres con sangrado postmenopáusico incluidas en nuestro estudio.

Por otra parte también hemos analizado, dentro del grupo de pacientes con CE si existe relación entre el grado de malignidad y el grosor, volumen y vascularización del endometrio (test de Kruskall-Wallis). Los resultados obtenidos quedan reflejados en la siguiente tabla. Concluimos que no hay relación entre el grado histológico y los parámetros ecográficos, por lo tanto, se

puede decir que son parámetros independientes. Aunque todos los parámetros ecográficos se aumentan en los grado 2 y 3 con respecto al grado 1 de CE, sin haber prácticamente diferencias entre el grado 2 y 3. Estos resultados no son estadísticamente significativos (**ver tabla 14**).

	Grado 1 Promedio n=4	Grado 2 Promedio n=16	Grado 3 Promedio n=10	Chi- Square	p
GE(mm)	12.69	18.19	15.4	1.478	0.47
IR	0.14	0.47	0.46	2.46	0.29
IP	0.31	1.11	1.20	1.837	0.39
VE (cc)	6.6	20.52	19.76	1.584	0.45
VI	0.27	2.79	4.38	2.86	0.23
FI	7.43	23.78	27.48	3.52	0.17
VFI	0.08	0.91	1.71	3.07	0.21

Tabla 14. Representación de la relación entre los diferentes parámetros ecográficos con los grados histológicos de CE.

También hemos comparado, si pacientes que sangran tras un periodo más prolongado de menopausia, se relacionan ecográficamente con endometrios más vascularizados y por lo tanto más sugestivos de CE (test de correlación). En la tabla mostramos los resultados, con lo que concluimos que no existe ningún tipo de correlación (**ver tabla 15**).

	Menopausia (R- Square)	p
IR	0.015	0.808
IP	0.014	0.175
VI	0.009	0.285
FI	0.016	0.154
VFI	0.008	0.311

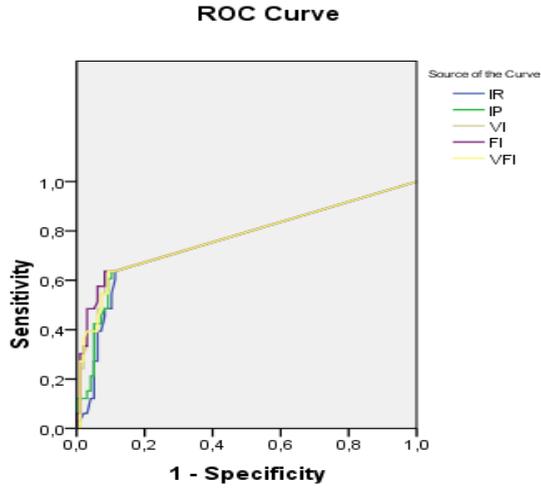
Tabla 15. Representación de la relación entre la vascularización observada ecográficamente y el tiempo de menopausia.

Para finalizar hemos elaborado las curvas ROC con cada parámetro ecográfico. Concluimos que para una sensibilidad de 100% donde detectaríamos todos los casos de CE obtenemos un GE de 3,32mm (especificidad de 22% con $p=0,043$) y un VE

de 1,38cc (especificidad de 25% con $p=0,045$), es decir el VE es mínimamente más específico (datos estadísticamente significativos) y si le añadimos la mejora en la calidad de imagen, podría ser ésta una técnica futura en el diagnóstico de CE. En cuanto a los índices de vascularización para unas sensibilidades de 64% se obtienen especificidades similares (**ver tabla 16 y figura 42-43**).

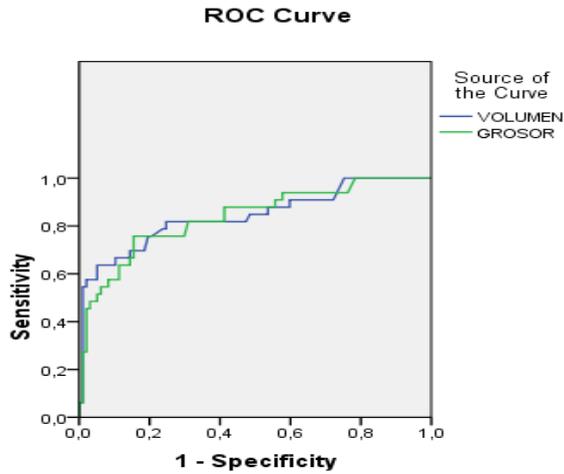
	Cutoff	S (%)	E (%)	Área (IC 95%)	p
GE	3.32	100	22	0.83 (0.75-0.92)	0.043
VE	1.38	100	25	0.84 (0.75-0.92)	0.045
IP	0.49	64	89	0.76 (0.65-0.87)	0.054
IR	0.42	64	90	0.75 (0.65-0.86)	0.054
VI	0.10	64	92	0.77 (0.67-0.88)	0.054
FI	22.95	64	92	0.77 (0.67-0.88)	0.054
VFI	0.03	64	91	0.77 (0.66-0.88)	0.054

Tabla 16. Tabla resumen de los cutoff para cada parámetro ecográfico analizado



Diagonal segments are produced by ties.

Figura 42. Representación de las curvas ROC para los índices de vascularización



Diagonal segments are produced by ties.

Figura 43. Representación de las curvas ROC para el VE y GE

DISCUSIÓN

5. DISCUSIÓN

En nuestro estudio hemos querido evaluar el papel de la ecografía tridimensional para discriminar entre CE y otras patologías benignas en mujeres con sangrado postmenopáusico.

Hemos obtenido que el GE medio medido por ECOTV en pacientes con atrofia endometrial, hiperplasia endometrial, pólipo endometrial y CE fue respectivamente los siguientes, 6,59 (3,23); 10,60 (4,47); 9,61 (5,24); 16,74 (8,7). El valor de corte de 3,32mm para la predicción de CE mostró una sensibilidad del 100% y una especificidad del 22%.

Hasta ahora en la literatura el valor de corte se establecía en 5mm, en nuestro estudio solo valorando este parámetro y ajustándonos a el valor de 5mm como punto de corte, no hubiéramos diagnosticado dos casos de CE, obtuvimos también otros dos casos de CE con grosores de 5.27 y 5.39mm, otro de 6.67mm y dos de 8mm, el resto de los CE tuvieron grosores endometriales superiores.

En cuanto a los valores de VE medios para atrofia endometrial, hiperplasia endometrial, pólipo endometrial y CE son respectivamente los siguientes, 2,49 (1,25); 3,18 (1,61); 5,54 (10,59); 18,18 (24,66). El valor de corte fue de 1,38cc con una sensibilidad del 100% y una especificidad del 25%.

Es decir, no se obtienen a penas diferencias entre el GE y VE.

Revisando la literatura encontramos siete artículos donde comparan GE y VE, obteniendo los siguientes resultados algo controvertidos.

Gruboeck, concluye que el VE fue mejor que el GE para diagnosticar CE. Reportó que con un VE mayor de 1,3cc, se detectarían todos los casos de CE en una serie de 97 mujeres con sangrado postmenopáusico, con una tasa de FP del 1,2% **(Gruboeck 1996)**.

Mansour, llegó a las mismas conclusiones que Gruboeck. Comparó el VE con el GE en una serie de 170 pacientes con sangrado postmenopáusico. Ellos obtuvieron el valor de corte

en 1,35cc con una tasa de FP del 29%, más alta que la reportada por Gruboeck. Una explicación de esto es que en el estudio de Mansour se incluyeron las pacientes con diagnóstico histológico de hiperplasia con atipias endometriales en el grupo de cáncer endometrial **(Mansour 2007)**.

Yaman encontró que el VE fue más específico que el GE en una serie de 213 mujeres, 42 de ellas con CE. Obtuvieron un nivel de corte de 2,7cc con una sensibilidad del 100% y una especificidad del 69% **(Yaman 2008)**.

Odeh, Merce y Alcázar reportaron resultados similares **(Odeh 2007, Mercé 2007, Alcázar 2009)**.

Opolskiene no encontró diferencias entre volumen y grosor endometrial para el diagnóstico de CE en términos de sensibilidad y especificidad **(Opolskiene 2010)**.

En la siguiente tabla encontramos los anteriores datos resumidos (ver tabla 17) (Alcázar 2011):

Author	N	EC prevalence	Cut-off	Endometrial thickness	
				Sensitivity	Specificity
Gruboeck [49]	97	11%	ET 15.0 mm EV 13 cc	83%	88%
Mansour [50] ^d	170	16%	EV 1.35 mL		
Yaman [51]	213	20%	ET 7.0 mm EV 2.70 mL	100%	43%
Odeh [52] ^a	56	20%	ET 5.5 mm EV 3.56 mL	97%	12%
Merce [53] ^b	84	65%	ET 12.1 mm EV 6.86 mL	69%	55%
Alcazar [54] ^c	99	44%	ET 7.6 mm EV 2.30 mL	90%	36%
Opolskiene [55] ^e	62	20%	ET 11.8 mm EV 5.30 mL	85%	71%

Tabla 17. VE comparado con el GE para el diagnóstico de CE en mujeres con sangrado postmenopáusico.

En este trabajo, también hemos usado el power Doppler 3D para valorar los flujos existentes en todo el conjunto del VE objetivable, comparándolo con el Doppler 2D con el que se obtiene una medida única, solo de los vasos que podemos observar subjetivamente.

De 32 casos de CE que hemos recogido, 11 no mostraron vascularización endometrial. De los 98 casos diagnosticados de

patología benigna, en 11 se observó vascularización (en 1 caso de mioma submucoso, 2 casos de endometrio atrófico, 2 de hiperplasia endometrial y en 6 casos de pólipos endometriales).

Comparando con lo obtenido por otros autores, recopilamos los siguientes datos:

Epstein detecto vascularización en todos los caso de CE, en un 84% de los casos de pólipos e hiperplasias endometriales y en un 77% de mujeres con endometrio atrófico (**Epstein 2002**).

Amit detectó vasos en el 86% de los CE y en el 26% de las pacientes con patología benigna. Esta incidencia más baja puede ser debido a la inclusión de un menor número de casos (**Amit 2000**).

Szpurek, buscó la presencia de vasos irregulares que los obtuvo en el 82% de los CE, 12% de casos de hiperplasia y en ningún caso de endometrio normal (**Szpurek 2000**).

En contraste con estos resultados, Aleem y Sheth reportaron, que usando el Doppler convencional, alrededor del 44-57% de los CE no captaban señal **(Aleem 1995, Sheth 1999)**.

En nuestro estudio los casos que no presentaban vascularización, no captaron flujos ni con el Doppler 2D ni con el 3D.

El IR es significativamente menor en el CE comparando con el grupo de patología benigna, esto es concordante con estudios ya realizados anteriormente **(Chan 1994, Sladkevicius 1994, Sheth 1999)**.

Los tres índices de vascularización 3D, IV, IF VFI son mayores significativamente en el grupo de patología maligna comparando con el grupo de benignidad. No obteniendo diferencias significativas al comparar los diferentes grupos histológicos definidos como benignidad.

Al comparar la vascularización 2D y 3D entre el grupo de malignidad, obtenemos que el IR es mayor y el IV, IF e VFI son

menores en el grupo de hiperplasias endometriales comparándolos con los pólipos endometriales.

Kupesic y Kurjak y El-Morsi Aboul-Fotouh reportaron que en casos con pólipos endometriales, el IR fue mayor que en los CE y que en los casos de hiperplasia endometrial el IR fue significativamente superior que en los casos de CE, por lo tanto estos dos autores concluyen en que estos parámetros de vascularización son buenos para diferenciar entre patología benigna y maligna (**Kupesic y Kurjak 2005 y El-Morsi Aboul-Fotouh 2012**). Estos son resultados concordantes con nuestro trabajo.

Utilizando las curvas ROC, las mejores predicciones fueron las siguientes, para el IR, VI, FI, VFI de 0,42; 1,10; 22,95; 0,03 respectivamente, con una sensibilidad del 64% en todos los casos y especificidad de 90%, 92%, 92% y 91% respectivamente. Como se puede observar son resultados muy similares. Haciendo uso de estos valores, con los tres parámetros de vascularización en 3D quedan diagnosticados todos los casos de

CE. En cambio, los valores de IR de los casos de CE están por encima del valor de corte, es decir, adquieren valores que catalogaríamos como parte del grupo de benignidad.

Hemos encontrado en la literatura cinco estudios, que también han evaluado el papel del Power Doppler 3D para predecir el CE en mujeres con sangrado postmenopáusico, obteniendo también resultados controvertidos.

Odeh reportó que los índices de vascularización 3D fueron significativamente más altos en mujeres con CE comparando con las pacientes que presentaban patología benigna. Pero no compararon con la 2D y obtuvieron valores de especificidad bajos (**Odeh 2007**).

Mercé obtuvo que los tres índices de vascularización 3D fueron mayores significativamente en el CE respecto a la hiperplasia endometrial (**Mercé 2007**).

Alcázar encontró que el VI, FI e VFI fueron significativamente mayores en las mujeres con CE, pero este estudio incluyó solo

mujeres con GE superiores a 5mm y no comparó los resultados en 3D con el Doppler color convencional en 2D **(Alcázar 2009)**.

Opolskiene concluyó en que los índices en 3D son superiores en mujeres con CE, pero aportan poca información a la obtenida con el grosor y volumen endometrial **(Opolskiene 2010)**.

Lieng analizó una pequeña serie de mujeres con pólipos endometriales y CE, no encontró diferencias entre los dos grupos **(Lieng 2008)**.

En un trabajo reciente de 2012, cuyo objetivo fue evaluar el papel del power Doppler para discriminar entre patología benigna y maligna. Se estudió a 80 pacientes, de las cuáles 69 captaron señal doppler en la ecografía (un 10% fueron patrón A; un 23,75% patrón B y un 52,5% patrón C) y un 13,75% no captaron señal. Con la histeroscopia se confirmó que un 10% de los casos fueron CE, un 20% pólipos endometriales, un 40% hiperplasias endometriales y 17,5 % de atrofia endometrial. Por lo tanto concluyeron que la cartografía de flujos Power Doppler

del endometrio, en mujeres con sangrado postmenopáusico es útil para diferenciar entre carcinoma y otras patologías endometriales **(El-Morsi Aboul-Fotouh 2012)**.

En este trabajo también hemos comparado si existe mayor VE, GE y vascularización según el grado de malignidad del CE. Hemos obtenido que el IR es menor en los CE de menor grado (contradictorio con la literatura existente) mientras que los índices de vascularización en 3D sí que adquieren valores superiores en los grado 2 y 3 de CE sin obtener diferencias estadísticamente significativas. Así se explicaría la mejor precisión a la hora de detectar la vascularización con la 3D. Alcázar ya estudió la correlación entre los flujos sanguíneos intratumorales con las características histopatológicas del tumor. Llegaron a la conclusión, de que el IR fue más bajo y el VFI más alto en tumores de grado III o superiores y con patrones de crecimiento infiltrativo **(Alcázar 2002)**.

Galvan, también evaluó la correlación entre los índices de power Doppler 3D y la severidad histológica en una serie de 99

pacientes con CE. En su análisis, el VE y los índices de vascularización fueron independientemente asociados con la infiltración miometrial y el estadio tumoral, los índices de vascularización también fueron independientemente asociados con el grado tumoral y el VE se correlacionó con metástasis en los ganglios linfáticos **(Galván 2010)**.

También hemos comparado si pacientes que presentan factores de riesgo para CE, se asocian más frecuentemente con una histología de malignidad. Como ya hemos observado en el apartado de resultados, las mujeres de mayor edad, las que han parido menos veces, las obesas, las diabéticas e HTA presentan más CE no obteniendo significancia estadística. Las pacientes fumadoras presentan menos CE siendo este parámetro estadísticamente significativo, aunque no recomendable para la práctica clínica. Por lo tanto los factores de riesgo descritos en la literatura sí que se correlacionan en nuestro estudio con el CE.

Ya hemos mencionado que en pacientes con CE obteníamos grosores y volúmenes endometriales mayores, por lo tanto también hemos analizado si existe correlación entre presentar factores de riesgo para CE con grosores y volúmenes endometriales aumentados, de esta forma podríamos establecer un control ginecológico más exhaustivo en aquellas pacientes que presentaran factores de riesgo para CE. Como resultados obtuvimos que las pacientes que presentan diabetes e HTA se relacionan con grosores y volúmenes endometriales mayores, sin obtener resultados significativamente estadísticos. En cambio, no existe correlación entre la edad, obesidad y paridad con volúmenes y grosores endometriales aumentados.

También hemos comparado, si pacientes que sangran tras un periodo más prolongado de menopausia, se relacionan ecográficamente con endometrios más vascularizados y por tanto más sugestivos de CE sin obtener ningún tipo de correlación .

Revisando la literatura, hemos encontrando un artículo en el que describen dos casos de CE con GE medido por ecografía 2D menor de 5mm. Estos dos casos de CE se desarrollaron a través de dos lesiones focales en el miometrio de adenomiosis, que con la ecografía 2D no se llegaron a detectar **(Naftalin 2012)**. Para estos casos la ecografía 3D también nos puede ayudar ya que nos muestra la cavidad uterina en todas sus dimensiones.

Resumiendo todo lo anteriormente dicho, podemos decir, que la ecografía 3D y power Doppler 3D es una técnica que supera algunas de las limitaciones de la ecografía 2D **(Timor-Tritsch IE 2007)**. De hecho, permite valorar todo el verdadero tejido endometrial en todas sus áreas y con todas sus irregularidades, así como evaluar las características de los vasos existentes en todo el espesor endometrial y no sólo los observados subjetivamente en un plano como ocurre con el doppler 2D.

Ha sido demostrado la correlación entre la estimación ecográfica del VE y el volumen histológico existente en la pieza quirúrgica **(Martins 2009)**.

Además, otra de las ventajas sería que los volúmenes tridimensionales pueden ser almacenados para después ser reevaluados por operadores con más experiencia **(Mercé 2006)**, para llegar así a perfeccionar la técnica y de esta forma poder instaurarla en la práctica clínica.

Otra ventaja importante del sistema VOCAL es que nos da la posibilidad de visualizar y cuantificar la infiltración miometrial en el CE, para así conseguir un mejor abordaje terapéutico. No sería necesario pedir una resonancia nuclear magnética (RNM), técnica más costosa, para ver la invasión miometrial.

Alcázar ya describió y analizó este nuevo enfoque de evaluar la infiltración miometrial con la 3D. Intentó detectar el punto más profundo de infiltración miometrial en una serie de 96 mujeres con CE, de las que 69 mujeres tuvieron menos de 50% de

infiltración miometrial en el análisis histológico y 27 tuvieron 50% y superior de infiltración. El descubrimiento más interesante del estudio fue informar del valor predictivo negativo (100%) usando este enfoque de la 3D. Una tasa de FP del 39%. La reproducibilidad del método fue buena (Alcázar 2009) (ver figura 44).

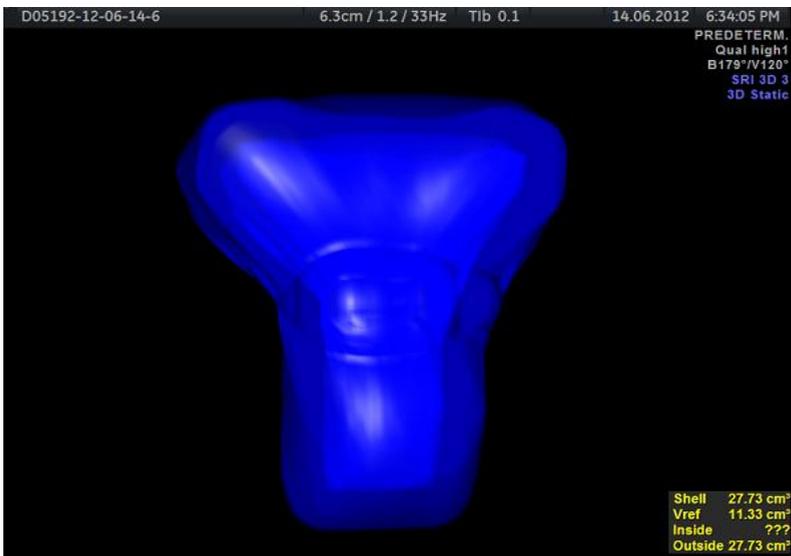


Figura 44: Imagen ecográfica del VE de un CE con el modo caparazón interno y externo. Visualización de la invasión tumoral.

Como vía de futuro y a modo de curiosidad, ha aparecido una nueva aplicación ecográfica denominada HD-Live, siendo uno de los pioneros en esta técnica el Profesor Bonilla-Musoles.

El HD –Live es un nuevo software que calcula la propagación de la luz a través de la superficie de las estructuras en relación con la dirección de la luz mediante una fuente de luz virtual móvil y ajustable. Esta fuente de luz puede ser libremente posicionada para iluminar el área de interés, aumentando de este modo la calidad de imagen, proporcionando una mayor sensación de profundidad y una mejor visualización de la superficie. Por lo que la fuente de luz virtual produce una iluminación selectiva con sus respectivas sombras producidas por las estructuras donde la luz es reflejada. Esta combinación de luces y sombras da como resultado imágenes mucho más naturales que las obtenidas con 3D. Se está iniciando su aplicación para la patología obstétrica, pudiendo también ser introducida en un futuro en la patología ginecológica **(Bonilla-Musoles 2008) (ver figuras 45-47).**

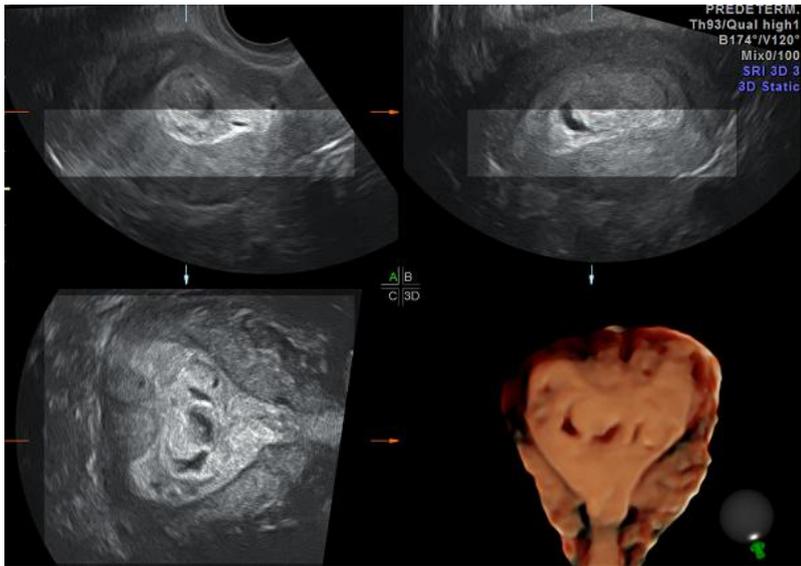


Figura 45. Imagen de la cavidad endometrial (CE) con HD-LIVE.

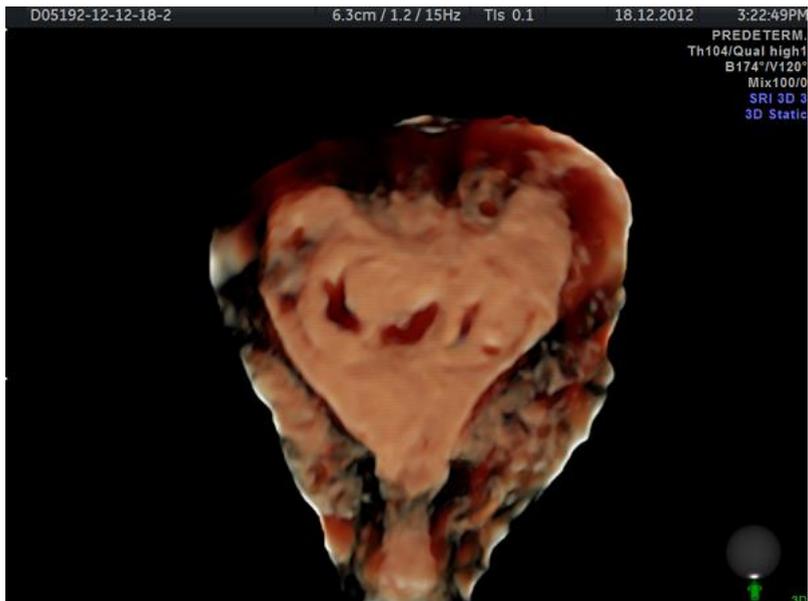


Figura 46. Imagen ampliada de la cavidad endometrial (CE) con HD-LIVE colocando la fuente de luz en el polo más inferior.



Figura 47. Imagen de la cavidad endometrial (CE) con HD-LIVE colocando la fuente de luz en el polo más superior.

CONCLUSIONES

6. CONCLUSIONES:

1) Prácticamente la medición del grosor y volumen endometrial tienen la misma especificidad (3% más específico el VE). Es una especificidad baja y continuaríamos teniendo bastantes casos de FP.

2) Con la ecografía 3D (volumen y vascularización) se obtiene una mejor calidad de imagen, pudiendo visualizar el endometrio en todas sus áreas, ver sus irregularidades e invasión miometrial, así como determinar toda la vascularización (incluso los vasos más pequeños) que se encuentran en el espesor endometrial y subendometrial, todo esto facilitándonos sospechar o no patología endometrial y con todo ello poder planificar un mejor abordaje terapéutico.

3) Las patologías malignas se asocian significativamente con mayor volumen, grosor endometrial y vascularización.

4) Los estadios más avanzados de CE se relacionan con mayor vascularización y vasos más tortuosos e uniformes.

5) No hay relación entre el tiempo de menopausia y encontrarnos ecográficamente endometrios más vascularizados y por tanto más sugestivos de CE.

6) Pacientes con factores de riesgo como son la HTA y DM se relacionan no significativamente con mayores volúmenes y grosores endometriales y con más CE. Por lo tanto, en mujeres con sangrado postmenopáusico y con estos factores de riesgo, debemos tener más precauciones.

Pensamos que la ecografía 3D es una técnica sencilla, inocua, segura, con las ventajas citadas respecto a la 2D, que podría ser introducida en la práctica clínica para el diagnóstico del CE. Aunque este trabajo sería el principio de otros estudios para encontrar un consenso de valores de corte para cada parámetro analizado, que sean adecuados, ponderados y exactos para el diagnóstico de CE. Así como aplicar nuevos enfoques de estudio sobre la 3D (sistema VOCAL), por ejemplo el estudio de la infiltración miometrial, disposición de la vascularización, irregularidades de la cavidad endometrial..., todo ello comparando con la histología y de esta forma poder asegurar un diagnóstico más completo para poder planificar la intervención quirúrgica más idónea para cada paciente.

BIBLIOGRAFÍA

7. BIBLIOGRAFÍA:

-Abulafia O, Triest WE, Sherer DM, Hansesn CC, Chezzi F.

Angiogenesis in endometrial hyperplasia and stage I endometrial carcinoma.

Obstet Gynecol 1995; 86: 479-485.

-Alcazar JL, Galan JM, Jurado M, Lopez C.

Intratumoral blood flow analysis in endometrial carcinoma: correlation with tumor characteristics and risk for recurrence.

Gynecol Oncol 2002; 84(2):258-62.

-Alcazar JL, Castillo G, Minguez JA, Galan MJ.

Endometrial blood flow mapping using transvaginal power Doppler sonography in women with postmenopausal bleeding and thickened endometrium.

Ultrasound Obstet Gynecol 2003; 21:583-8.

-Alcázar JL, Mercé LT, Manero MG, Bau S, López García G.

Endometrial volumen and vascularity measurements by transvaginal 3-dimensional ultrasonography and power Doppler angiography in stimulated and tumoral endometria: an interobserver reproducibility study.

J Ultrasound Med 2005; 24:1091-8.

-Alcazar JL, Galvan R.

Three-dimensional power Doppler ultrasound scanning for the prediction of endometrial cancer in women with postmenopausal bleeding and thickened endometrium.

Am J Obstet Gynecol 2009; 200:44.e1-6.

-Alcázar JL, Galván R, Albela S, Martínez S, Pahisa J, Jurado M.

Assessing myometrial infiltration by endometrial cancer: uterine virtual navigation with three-dimensional US.

Radiology 2009; 250:776-83

-Alcázar JL, Jurado M.

Three-dimensional ultrasound for assessing women with gynecological cancer: A systematic review.

Gynecologic Oncology 2011; 120:340-346.

-Aleem F, Predanic M, Calame R, Moukhtar M, Pennisi J.

Transvaginal color and pulsed Doppler sonography of the endometrium: a possible role in reducing the number of dilatation and curettage procedures.

J Ultrasound Med 1995; 14:139-45.

-Amit A, Weiner Z, Ganem N, Kerner H, Edwards CL, Kaplan A, Beck D.

The diagnostic value of power Doppler measurements in the endometrium of women with postmenopausal bleeding.

Gynecol Oncol 2000; 77(2):243-7.

-Archer DF, McIntire-Seltman K, Wilborn W.

Endometrial morphology in asymptomatic postmenopausal women.

Am.J. Obstet. Gynecol. 1991; 2:317-322.

-Astrup K, Olivarius Nde F.

Frequency of spontaneously occurring postmenopausal bleeding in the general population.

Acta Obstet Gynecol Scand 2004; 83:203.

-Bokman JV.

Two pathogenetic types of endometrial carcinoma.

Gynecol Oncol 1983; 15:10

-Bonilla-Musoles F.

Sonografía Transvaginal en Obstetricia y Ginecología.

Barcelona: Salvat; 1991.

-Bonilla-Musoles F.

Sonografía Transvaginal en Obstetricia y Ginecología.

Barcelona: Salvat; 1992.

-Bonilla-Musoles F, Pardo G, Perez Gil M, Blanes J.

Valor de la ecografía en el diagnóstico del adenocarcinoma de endometrio.

Ultrasonidos 1987; 6: 69-76.

-Bonilla-Musoles F, Marti MC, Ballester MJ, Raga F, Osborne NG.

Normal uterine arterial blood flow in postmenopausal women assessed by transvaginal color Doppler sonography: the effect of hormone replacement therapy.

J Ultrasound Med 1995; 14:497-501.

-Bonilla-Musoles F, Raga F, Bonilla Jr. F.

Hiperplasias, adenocarcinoma de endometrio y cáncer de trompa.

En: Bonilla-Musoles F, Pellicer A. Obstetricia, Reproducción y Ginecología básicas. Madrid: Panamericana; 2007: p 1062-1075.

-Bonilla-Mussoles F, Raga F, Machado L, Bonilla Jr. J, Coelho F, Sanz M, Castillo JC, Dolz M.

Nuevas aplicaciones en el diagnóstico ecográfico 3D/4D en malformaciones fetales. Recientes avances en ecografía.

Progresos Obstet. Ginecol 2008; 51: 610-618

-Bonilla-Musoles F, Dolz M, Raga F, Castillo JC.

Patología endometrial y reproducción.

En: Bonilla-Musoles F, Dolz M, Moreno J, Raga F. Reproducción asistida. Abordaje en la práctica clínica. Madrid: Panamericana; 2007: p 37-42.

-Bonilla-Musoles F, Vergara F, Blanes J, Osborne N, Raga F, Bailao LA, Bonilla JR F, Machado LE, Casañ E.

El endometrio normal y sus variaciones fisiológicas.

En: Bonilla-Musoles F. Ecografía vaginal (Doppler y tridimensión) Madrid:Médica Panaamericana;2000: 337-338.

-Bonilla-Musoles F, Vergara F, Blanes J, Osborne N, Raga F, Bailao LA, Bonilla JR F, Machado LE, Casañ E.

El endometrio: Procesos inflamatorios; procesos tumorales benignos y malignos.

En: Bonilla-Musoles F. Ecografía vaginal (Doppler y tridimensión) Madrid:Médica Panaamericana;2000: 339-367.

-Bonilla-Musoles F, Perez Gil M.

Sonografía Transvaginal en Obstetricia y Ginecología.

Barcelona: Salvat; 1988.

-Bonilla- Musoles F, Ballester MJ.

Transvaginal color Doppler flow velocimetry in 62 confirmed endometrial adenocarcinomas.

Ultrasound Obstet. Gynecol.1992; 2s:13

-Bonilla-Musoles F, Carabias J, Pellicer A, Font-Sastre V.

Atlas de histeroscopia.

Barcelona: Jims; 1985.

-Boring CC, Squires TS, Tong T.

Cancer statistics.

American Cancer Society; 1991.

-Chan FY, Chau MT, Pun TC, Lam C, Ngan HY, Leong L, Wong RL.

Limitations of transvaginal sonography and color Doppler imaging in the differentiation of endometrial carcinoma from benign lesions.

J Ultrasound Med 1994; 13:623-8.

-Chandavarkar U, Kuperman J, Muderspach L.

Postmenopausal endometrial cancer. Reevaluating the role of endometrial echo complex.

Gynecol Oncol 2011; 120-S11.

-Clark TJ, Barton PM, Coomarasamy A, Gupta JK, Khan KS.

Investigating postmenopausal bleeding for endometrial cancer: cost-effectiveness of initial diagnostic strategies.

BJOG 2006; 113:502-10.

-Creasman WT, Odicino F, Mausinneuve P, Quinn MA, Beller U, Benedet JL.

Carcinoma of the corpus uteri. FIGO Annual Report, Vol 26.

Int J Gynecol Obstet 2006; 95(suppl 1): S105-S143.

-Dijkhuizen FP, Mol BW, Brolmann HA, Heintz AP.

The accuracy of endometrial sampling in the diagnosis of patients with endometrial carcinoma and hyperplasia.

Cancer. 2000; 89:1765-1772.

-Dijkhuizen FP, Mol BW, Brolmann HA, Heintz AP.

Cost-effectiveness of the use of transvaginal sonography in the evaluation of postmenopausal bleeding.

Maturitas 2003; 45:275-82.

-Eddower HA, Codling BW, Read MD.

Pipelle: A more acceptable technique for outpatient endometrial biopsy.

Brit. J. Obst.Gyn. 1990; 97:961-962.

-El-Morsi Aboul-Fotouh M, Hani Mosbeh M, Fathi El-Gebaly A, Nageeb Mohammed A.

Transvaginal power Doppler sonography can discriminate between benign and malignant endometrial conditions in women with postmenopausal bleeding.

Middle East Fertility Society Journal 2012; 17:22-29.

-Epstein E, Skoog L, Isberg PE, De Smet F, De Moor B, Olofson PA.

An algorithm including results of gray-scale and power Doppler ultrasound examination to predict endometrial malignancy in women with post-menopausal bleeding.

Ultrasound Obstet Gynecol 2002; 20:370-6.

-Galván R, Mercé L, Jurado M, Mínguez JA, López-García G, Alcázar JL.

Three dimensional power Doppler angiography in endometrial cancer: correlation with tumor characteristics.

Ultrasound Obstet Gynecol 2010; 35:723-9.

-Granberg S, Wikland M, Karlsson B.

Endometrial thickness as measured by endovaginal ultrasonography for identifying endometrial abnormality.

Am J Obstet Gynecol 1991; 172:1488-1494.

-Grimes DA.

Diagnostic dilatation and curettage: A reappraisal.

Am. J.Obstet. Gynecol 1982; 142:1-6).

-Gruboeck K, Jurcovic D, Lawton F, Savvas M, Taylor A, Campbell S.

The diagnostic value of endometrial thickness and volume measurements by three-dimensional ultrasound in patients with postmenopausal bleeding.

Ultrasound Obstet.Gynecol.1996; 8:272-276.

-Gücer F, Tamussino K, Reich O, Moser F, Arikan G, Winter R.

Two-year follow-up of patients with endometrial carcinoma after preoperative fluid hysteroscopy.

Int J Gynecol Cancer 1998; 8:476-480.

-Hacker NF, Friedlander M.

Cáncer uterino.

En: Berek JS, Hacker NF. Oncología Ginecológica. Barcelona: Lippincott Williams & Wilkins; 2010: p396-435.

-Iglesias E, García Espantaleón M, Rios M.

Ecografía y Cáncer de endometrio.

En: Díaz Recaséns J, Bajo Arenas JM. Ecografía Ginecológica. Madrid: Equium; 2012: p 71-81.

-Kupesic S, Kurjak A.

Uterine Lesions.

Medicinski Glasnik 2005; 2(2):49-59.

-Kurman RJ, Kaminski PF, Norris HJ.

The behavior of endometrial hiperplasia: a long-term study of untreated hiperplasia in 170 patients.

Cancer 1985; 56:403-412

-Lieng M, Qvigstad E, Dahl GF, Istre O.

Flow differences between endometrial polyps and cáncer: a prospective study using intravenous contrast-enhanced transvaginal color flow Doppler and three-dimensional power Doppler ultrasound.

Ultrasound Obstet Gynecol 2008; 32: 935-40.

-Mansour GM, El-Lamie IK, El- Kady MA, El-Mekawi SF, Laban M, Abou-Gabal AI.

Endometrial volumen as predictor of malignancy in women with postmenopausal bleeding.

Int J Gynaecol Obstet 2007; 99:206-10

-Martins WP, Ferriani RA, Barra DA.

Reliability and validity of tissue volume measurement by three-dimensional ultrasound: an experimental model.

Ultrasound Obstet Gynecol 2007; 29:210-4.

-Mercé LT.

Teoría y práctica de la ecografía y angiografía doppler tridimensional en obstetricia y ginecología.

Madrid. Editorial Shabe 2006.

-Mercé LT, Alcázar JL, Engels V, Troyano J, Bau S, Bajo JM.

Endometrial volume and vascularity measurements by transvaginal three-dimensional ultrasonography and power Doppler angiography in stimulated and tumoral endometria: intraobserver reproducibility.

Gynecol Oncol 2006; 100:544-50.

-Mercé LT.

A modo de introducción: ¿Qué aporta la ecografía y el Doppler tridimensional?

En: Mercé LT. Manual MISUS: Teoría y práctica de la Ecografía y Angiografía Doppler Tridimensional en Obstetricia y Ginecología. Madrid: Habe; 2006:1-6.

-Mercé LT, Alcázar JL, López C, Iglesias E, Baus S, Alvarez de los Heros J, Bajo JM.

Clinical usefulness of 3-dimensional sonography and power Doppler angiography for diagnosis of endometrial carcinoma.

J Ultrasound Med 2007; 26:1279-87.

-Naftalin J, Nunes N, Hoo W, Arora R, Jurkovic D.

Endometrial cancer and ultrasound: why measuring endometrial thickness is sometimes not enough.

Ultrasound Obstet Gynecol 2012; 39:106-109.

-National Cancer Institute en: www.cancer.gov

-Obermair O, Geramou M, Gücer F, Denison U, Graf AH, Kapshammer E.

Impact of hysteroscopy on disease-free survival in clinically stage I endometrial cancer patients.

Int J Gynecol Cancer 2000; 10:275-279.

-Odeh M, Vainerovsky I, Grinin V, Kais M, Ophir E, Bornstein J.

Three-dimensional endometrial volumen and 3-dimensional power Doppler analysis in predicting endometrial carcinoma and hiperplasia.

Gynecologic Oncology 2007; 106:348-353.

-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 a least 4.5mm.

Ultrasound Obstet Gynecol 2010; 35:94-102.

-Prat J, Gallardo A, Cuatrecasa M, Catusus L.

Endometrial carcinoma: pathology and genetics.

Pathology 2007; 39:1-7.

-Raine-Fenning N, Campbell B, Collier J, Brincat M, Johnson I.

The reproducibility of endometrial volume acquisition and measurement with the VOCAL-imaging program.

Ultrasound Obstet Gynecol 2002; 19:69-75.

-Raine-Fenning NJ, Clewes JS, Kendall NR, Bunkheila AK, Campbell BK, Johnson IR.

The interobserver reliability and validity of volume calculation from three-dimensional ultrasound data sets in the in vitro setting.

Ultrasound Obstet Gynecol 2003; 21:283-91.

-Raine-Fenning NJ, Campbell BK, Clewes JS, Kendall NR, Johnson IR.

The reliability of virtual organ computer-aided analysis (VOCAL) for the semiquantification of ovarian, endometrial and subendometrial perfusion.

Ultrasound Obstet Gynecol 2003; 22:633-9.

-Rivero B, Gorostidi M.

Metrorragia postmenopáusica.

En: Matorras R, Remohí J, Serra V. Casos clínicos de Ginecología y Obstetricia Madrid: Médica Panamericana; 2011: p 460-463.

-Schild RL, Indefrei O, Eschweiler S, Van der Ven H, Fimmers R, Hansmann M.

Three-dimensional endometrial volume calculation and pregnancy rate in an in vitro fertilization programme.

Hum Reprod 1999; 14:1255-1258.

-Sheth S, Hamper UM, McCollum ME, Caskey CI, Rosenshein NB, Kurman RJ.

Endometrial blood flow analysis in postmenopausal women: can it help differentiate benign from malignant causes of endometrial thickening?

Radiology 1999; 195:661-5.

-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 Journal for Clinicians 2011; 61:212

-Silverberg E, Lubera J.

Cancer statistics.

Cancer J Clin 1987; 39:3-10.

-Sladkevicius P, Valentin L, Marsal K.

Endometrial thickness and Doppler velocimetry of the uterine arteries as discriminators of endometrial status in women with postmenopausal bleeding: a comparative study.

Am J Obstet Gynecol 1994; 171:722-8.

-Stowall TG, Solomon SK, Ling Fw.

Endometrial sampling prior to hysterectomy.

Obstet. Gynecol. 1989; 73:405-409.

-Szpurek D, Sajdak S, Moszynski R, Roszak A.

Estimation of neovascularization in hyperplasia and carcinoma of endometrium using a 'power' angio-Doppler technique.

Eur J Gynaecol Oncol 2000; 21:405-7.

-Tabor A, Watt HC, Wald NJ.

Endometrial thickness as a test for endometrial cancer in women with postmenopausal vaginal bleeding.

Obstet Gynecol 2002; 99:663-670.

-Timor-Tritsch IE, Monteagudo A.

Three and four-dimensional ultrasound in obstetrics and gynecology.

Curr Opin Obstet Gynecol 2007; 19:157-75.

-Torres JV, Olmos S.

Diagnóstico del adenocarcinoma de endometrio en pacientes sintomáticas. Técnica de aspiración endometrial ambulatoria, estudio de su eficacia, tolerabilidad y seguridad diagnóstica.

Revista Española de Obstetricia y Ginecología.1985; 44:261-266.

-Wang J, Wieslander C, Hansen G.

Thin endometrial echo complex on ultrasound does not reliably exclude type 2 endometrial cancers.

Gynecol Oncol 2006; 101:120.

-Yaman C, Habelsberger A, Tews G, Pölz W, Ebner T.

The role of three-dimensional volumen measurement in diagnosing endometrial cancer in patients with postmenopausal bleeding.

Gynecol Oncol 2008; 110:390-395

