

Citología peritoneal positiva posthisteroscopia en los estadios iniciales del carcinoma de endometrio: azar o realidad

M.P. Yiana, J.S. Jiménez-López, J.L. Muñoz-González, M.L. Aznárez, C. Pérez-Sagasetta y C. Álvarez

Servicio de Ginecología y Obstetricia. Hospital 12 de Octubre. Madrid. España.

ABSTRACT

Endometrial carcinoma is the most common gynaecological tumour. Hysteroscopy is the 'gold standard' in the diagnosis of endometrial pathology. We are going to determine the relationship between positive peritoneal cytology and endometrial carcinoma with a retrospective study. Peritoneal cytology was positive in only two cases (2.1%). Many factors exist which may increase the number of positive cytology, although being positive in the early stages does not seem to have a definitive role.

INTRODUCCIÓN

El adenocarcinoma de endometrio es la neoplasia genital femenina más frecuente en la actualidad. Aparece fundamentalmente en la posmenopausia, unos 5 - 10 años después de la última menstruación. La incidencia presenta una relación directa con el nivel de desarrollo; en Europa es de 10/100.000 mujeres¹.

Entre los factores de riesgo encontramos la edad, la obesidad, el tratamiento con estrógenos, la diabetes mellitus, la menarquia precoz, la menopausia tardía, la infertilidad y el tratamiento con tamoxifeno.

La sintomatología más frecuente en el cáncer de endometrio es la hemorragia uterina, que en una mujer posmenopáusica siempre debe ser motivo de alerta, aunque sólo un 10-20% de ellas presentará una neoplasia maligna de endometrio.

Tradicionalmente el legrado fraccionado era el procedimiento diagnóstico de elección, pero la tasa de falsos negativos de esta técnica asciende a un 10%. Esto, junto a la baja prevalencia de la enfermedad, ha llevado a la búsqueda de técnicas que permitan selec-

cionar a las pacientes con un riesgo más elevado a fin de optimizar los recursos. La ecografía transvaginal y la histeroscopia son actualmente las técnicas más recomendadas¹.

La histeroscopia es la prueba de referencia en el diagnóstico de la afección endometrial. Permite examinar la cavidad endometrial directamente y realizar una biopsia dirigida que alcanza una sensibilidad superior al 90%¹.

Entre los factores pronósticos de esta neoplasia destacan el estadio clínico, el grado de diferenciación histológica y la invasión miometrial, entre otros. En 1989, la Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia incorporó los resultados del lavado peritoneal al sistema de clasificación del estadio del cáncer de endometrio.

Las pacientes que presentan una citología positiva para células tumorales en el líquido del lavado peritoneal pasan automáticamente a situarse en un estadio IIIa.

Sin embargo, hay un debate abierto sobre la importancia real de la presencia de estas células en ausencia de enfermedad extrauterina^{2,3}.

En los últimos años, se han publicado numerosos artículos sobre el riesgo de diseminación de las células tumorales a la cavidad peritoneal durante la realización de una histeroscopia con resultados muy diversos, lo que nos ha llevado a plantearnos este estudio. Nuestro objetivo consiste en intentar determinar la relación entre la citología peritoneal positiva y la histeroscopia diagnóstica en estadios precoces de la enfermedad.

MATERIAL Y MÉTODO

Hemos seleccionado, mediante un estudio retrospectivo, a mujeres tratadas de un cáncer de endometrio en estadio I en el hospital 12 de Octubre de Madrid; encontramos un total de 93 casos entre julio de 2001 y julio de 2004.

Aceptado para su publicación el 20 de enero de 2005.

TABLA I. Características de la muestra

Edad, media (rango)	62,0 (34-86)
Menopausia, media (rango)	49,9 (32-62)
Menarquia, media (rango)	12,9 (9-17)
Antecedentes familiares de cáncer, n (%)	
Endometrio	4 (4,3)
Colon	5 (5,4)
Mama	5 (5,4)
Ovario	1 (1,1)
IMC, media (rango)	31,9 (16,9-51,1)
Antecedentes personales de riesgo, n (%)	
HTA	47 (51,5)
Diabetes mellitus	11 (11,8)
Cáncer de mama	13 (13,9)
Cáncer de colon	1 (1,1)
Cáncer de ovario	1 (1,1)

IMC: índice de masa corporal; HTA: hipertensión arterial.

En la tabla I se describen las características principales de nuestra población, y nos centramos en los principales factores de riesgo relacionados con el adenocarcinoma de endometrio.

Para la selección de las pacientes se utilizó la base de datos de la unidad de diagnóstico y tratamiento de la enfermedad endometrial del hospital 12 de Octubre de Madrid, recogida en el programa informático Rsigma® que permite también el tratamiento estadístico de los datos. Aparte de la ficha informática, siempre que resultó necesario se accedió al historial clínico completo de cada una de las pacientes para completar la información necesaria en el estudio.

El protocolo de actuación fue el recomendado por la Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia en los documentos de consenso⁴. Se deriva a las pacientes de los centros de diagnóstico especializado de nuestra área sanitaria, así como del resto de las consultas del policlínico de nuestro centro.

Se agrupó a las pacientes remitidas a nuestra unidad en: *a*) con trastorno o sangrado perimenopáusico o posmenopáusico, y *b*) aquellas que en el transcurso del examen o el control ginecológico presentaban signos ecográficos sospechosos. A todas las pacientes se les realizó una histeroscopia diagnóstica con toma de biopsia. Para su realización se utilizó suero fisiológico como medio de distensión, y se empleó una bomba de perfusión Endomat-Storz y un equipo de histeroscopia Bettocchi. La presión de distensión de trabajo fue de 75 mmHg.

El estudio de extensión se completó con la determinación en sangre del CA-125 y resonancia magnética (RM) abdominopélvica. Sólo en los casos en que haya sospecha clínica de afección de los órganos adyacentes se realizan otras pruebas destinadas a comprobarlo, como la cistoscopia y la rectoscopia.

TABLA II. Comparación de los resultados anatomopatológicos prequirúrgicos y posquirúrgicos

	PREQUIRÚRGICO	POSQUIRÚRGICO
Hiperplasia endometrial	13 (14,1%)	6 (6,5%)
Adenocarcinoma endometrioide	74 (79,5%)	77 (82,8%)
Carcinoma serosopapilar	2 (2,1%)	5 (5,4%)
Carcinoma de células claras	2 (2,1%)	2 (2,1%)
Tumor mixto mülleriano	1 (1,1%)	2 (2,1%)
Tumor indiferenciado	1 (1,1%)	1 (1,1%)

En función del resultado de cada una de las pruebas realizadas se establece el estadio prequirúrgico y con él se constituye un protocolo de actuación. En esta unidad, salvo contraindicación médica, el primer paso es el tratamiento quirúrgico, para posteriormente valorar la necesidad de utilizar tratamientos adyuvantes. Siempre que resulte posible, la vía de abordaje preferente es la laparoscópica. El lavado peritoneal es la primera medida tras acceder a la cavidad peritoneal (si la cirugía es laparoscópica, éste se hace previamente al sellado tubárico y a la introducción del movilizador uterino intracervical), a continuación se procede a realizar la histerectomía con doble anexectomía y la linfadenectomía pélvica se realiza en función del grado de diferenciación (G2, G3) o el informe intraoperatorio de la pieza valorando la infiltración miometrial y la afección endocervical.

RESULTADOS

El 95,4% de las histeroscopias ambulatorias confirma el hallazgo patológico de ellas, en el 61,8% de los casos se sospecha un cáncer focal y en el 38,2% se aprecia una afección difusa del endometrio.

Hasta en el 84,7% de los casos no hay lesiones precursoras de la neoplasia. En 11 casos había una hiperplasia endometrial previa con atipia (11,8%), y en 2 casos sin atipia (2,1%).

En la tabla II se presentan los resultados del análisis anatomopatológico previo a la cirugía y el análisis definitivo de la pieza quirúrgica. Como se puede observar, el adenocarcinoma de endometrio es el subtipo histológico predominante con gran diferencia respecto al resto (al igual que en la población general). No se observan discrepancias entre el resultado de la biopsia obtenida por histeroscopia y el análisis final

TABLA III. Estadio prequirúrgico y posquirúrgico

	PREQUIRÚRGICO, N (%)	POSQUIRÚRGICO, N (%)
Ia	25 (29,76)	3 (3,49)
IaG1	30 (35,71)	27 (31,39)
IaG2	1 (1,19)	1 (1,16)
IaG3	3 (3,57)	0
Ib	3 (3,57)	3 (3,49)
IbG1	13 (15,48)	19 (22,09)
IbG2	0	8 (9,3)
IbG3	1 (1,19)	4 (4,65)
Ic	3 (3,57)	0
IcG1	1 (1,19)	7 (8,14)
IcG2	1 (1,19)	12 (13,95)
IcG3	0	2 (2,33)
Iia	1 (1,19)	0
IiaG1	1 (1,19)	0
IibG1	1 (1,19)	0

La citología del lavado peritoneal fue positiva sólo en 2 de los 93 casos (2,1%), que se describen a continuación:

1. Mujer de 59 años de edad que presenta como antecedente personal de interés una enfermedad psiquiátrica que cursa con oligofrenia severa. No es fumadora y su índice de masa corporal (IMC) es de 22,6. Consulta por una metrorragia posmenopáusica. Se realiza una histeroscopia diagnóstica con toma de biopsia en un área sospechosa de carcinoma de endometrio focal (que se confirma con la anatomía patológica). Para el estudio de extensión se realiza una tomografía computarizada (TC) abdominopélvica, en la que parece no haber extensión miometrial, y una determinación de CA-125, cuyo valor es de 20,9. El estadio prequirúrgico fue Ia. Se indicó tratamiento quirúrgico, y se realizó una histerectomía vaginal asistida por laparoscopia con doble anexectomía y linfadenectomía pélvica. El estudio anatomopatológico informó de adenocarcinoma de endometrio en estadio IcG2 (en la linfadenectomía pélvica se obtuvieron 8 ganglios, todos ellos libres de enfermedad). A pesar de considerarse un caso de alto riesgo, no se utilizaron tratamientos adyuvantes dada la situación basal de la paciente; actualmente se encuentra asintomática, 2 años después de la cirugía.

de la pieza, lo que apoya la validez de esta técnica en el diagnóstico de este tipo de neoplasias.

Al valorar el estadio clínico establecido en función del estudio de extensión, así como su confirmación tras completar la cirugía y realizar el análisis exhaustivo de la pieza quirúrgica, encontramos que, previamente a la cirugía, predominan los estadios más precoces (Ia, IaG1). En la tabla III y en la figura 1 se presentan los resultados prequirúrgicos y posquirúrgicos.

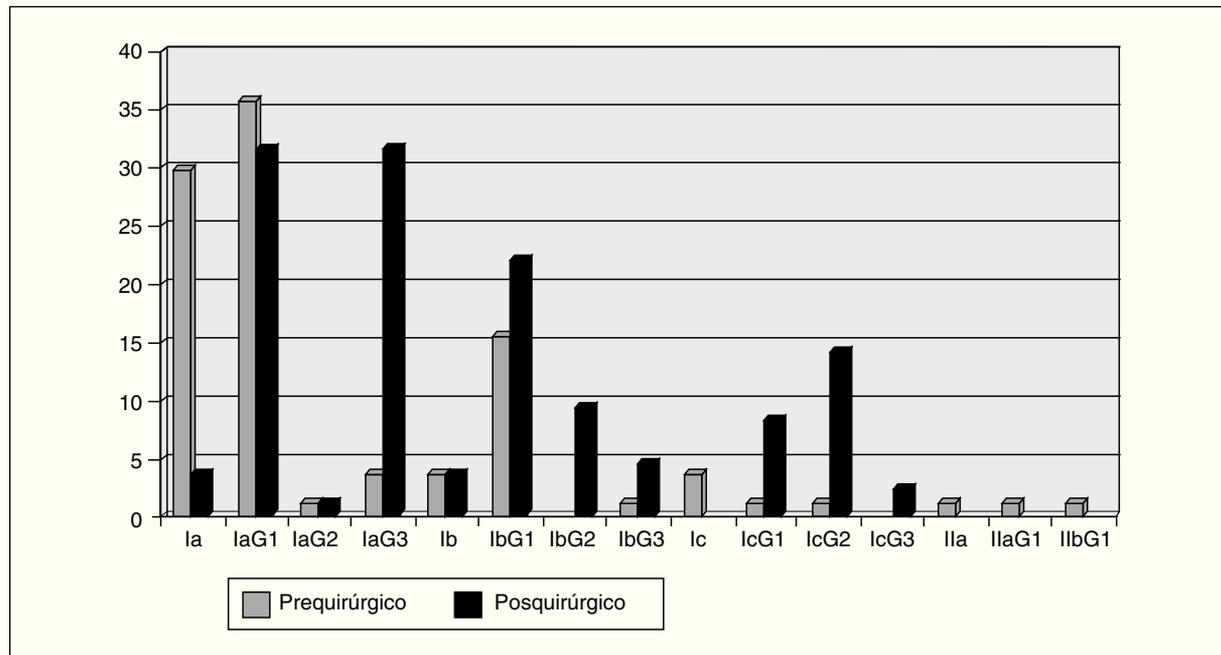


Fig. 1. Comparación del estadio prequirúrgico y posquirúrgico.

2. Mujer de 65 años de edad cuya hermana ya había presentado un cáncer de endometrio. Entre sus antecedentes personales encontramos una hipertensión crónica. La menarquia fue a los 12 años y la menopausia a los 52. No es fumadora, ha tenido 2 hijos y en el momento de la consulta su IMC es de 36. Se remitió a la paciente a nuestra consulta porque en la ecografía se objetivaba un aumento del grosor endometrial asintomático. En la histeroscopia que se realizó inicialmente se sospechó un carcinoma de endometrio focal que se informa en la biopsia como indiferenciado G3. En la RM abdominopélvica solicitada no se observa infiltración miometrial según informa el radiólogo, y el CA-125 es de 21,6. Se cataloga como estadio Ia prequirúrgico. El tratamiento indicado fue una histerectomía vaginal asistida por laparoscopia con doble anexectomía y linfadenectomía pélvica. Tras el análisis completo de la pieza, el estadio queda establecido como IbG3 (la linfadenectomía pélvica obtuvo 13 ganglios, todos ellos libres de enfermedad). Tras la cirugía se utilizó como tratamiento adyuvante braquiterapia más radioterapia externa; actualmente la paciente se encuentra asintomática (1 año tras la cirugía).

DISCUSIÓN

La diseminación peritoneal de material tumoral durante la realización de maniobras diagnósticas es conocida.

En una revisión reciente se observa una gran controversia sobre la diseminación de células tumorales tras una histeroscopia diagnóstica⁵. Los distintos estudios obtienen resultados variados, probablemente porque hay múltiples factores que pueden influir, muchos de los cuales no se tienen en cuenta, o al menos no se describen, en las publicaciones⁶.

Sí existe acuerdo sobre el riesgo de diseminación de la histeroscopia quirúrgica, dada la mayor duración de la intervención, la necesidad de utilizar presiones de salida más elevadas y el uso de medios líquidos de alta viscosidad.

Es importante, por lo tanto, la duración de la técnica como factor que aumenta el riesgo de diseminación de células tumorales.

Otro factor para tener en cuenta es el medio que se utiliza para realizar la histeroscopia: entre los medios líquidos, los de elevada viscosidad como el dextrano 70 (se asocia a citologías peritoneales positivas entre un 42 y un 100%) y la solución de Ringer (pueden aparecer células tumorales en el lavado peritoneal hasta en un 57% de los casos)⁷, cifras que en nada concuerdan con las obtenidas en nuestro material

(2,1%) en pruebas realizadas con medio de distribución líquida. En los trabajos clásicos de Creasman y Rutledge⁸ se encontró un 12% de lavados positivos, aunque muchos de sus pacientes presentaban enfermedad tumoral a distancia.

La controversia surge entre los medios líquidos de baja viscosidad (como el suero fisiológico) y el CO₂ que son los dos medios principales utilizados en las histeroscopias diagnósticas. Los resultados son muy dispares⁹, aunque un estudio prospectivo y aleatorizado, en que cada mujer es su propio control, aporta datos de hasta un 25% de diseminación para ambos medios sin diferencias significativas entre ellos¹⁰. Lo más llamativo es que, con resultados parecidos en distintos trabajos, unos obtienen diferencias significativas entre ambos medios y otros no¹¹.

Por otro lado, debemos considerar también la presión de salida que se utiliza durante la histeroscopia, pues con presiones inferiores a 70 mmHg resulta muy improbable la migración de células tumorales con bastante seguridad, mientras que por encima de los 100 mmHg el riesgo es bastante elevado (presiones que se superan durante la histeroscopia quirúrgica)¹².

Algunos estudios valoran el riesgo de diseminación de la histeroscopia (independientemente del medio utilizado) comparándolo con otros métodos diagnósticos, como sería el legrado fraccionado. En este sentido, predominan los artículos que no encuentran diferencias entre ambas técnicas¹³⁻¹⁵ frente a los que encuentran una mayor asociación de citologías positivas con la realización de una histeroscopia previa¹⁶. Otros incluso observan que el riesgo es más importante tras la realización de un legrado uterino¹⁷.

La positividad en la citología peritoneal imita otros factores pronósticos conocidos, así el aumento en la positividad en el lavado peritoneal se asocia con factores de mal pronóstico, y de igual forma la presentación de recidiva tumoral estará en función de estos mismos factores independientemente de la positividad o no de la citología peritoneal. Aunque la positividad del lavado nos pondrá sobre aviso ante factores de buen pronóstico.

Otro factor a considerar es el tiempo transcurrido entre la realización de la histeroscopia y la obtención de la muestra de lavado peritoneal para el estudio citológico. Schmitz y Nahhas¹⁸ sugieren que las células tumorales podrían permanecer en la cavidad peritoneal por largos periodos, lo que no parece tan claro es la capacidad de estas células para implantarse y proliferar¹⁹.

También se ha encontrado un mayor número de citologías positivas cuando el tratamiento quirúrgico realizado es por vía laparoscópica, probablemente en relación con la introducción de un movilizador uterino²⁰,

circunstancia que no observamos entre nuestra población si tenemos en cuenta que la vía laparoscópica es la vía habitual de actuación en nuestra unidad. Es posible que maniobras poco cuidadosas en la manipulación y la colocación de movilizadores uterinos, así como la no oclusión de la luz tubárica previa a la histerectomía, tengan una repercusión en la positividad y la diseminación peritoneal del material intrauterino.

Es importante considerar el porcentaje de citologías positivas que aparecen sin relación con técnicas intervencionistas previas, lo que en estadios precoces puede llegar hasta el 14% (entre el 3,5 y el 11,4% para otros autores²¹⁻²³), como vemos, valores similares a los encontrados tras la histeroscopia diagnóstica, por lo que el porcentaje de lavados peritoneales positivos podría estar justificado por el azar. Aun con todo, hemos de interpretar con cautela estos resultados, pues las células mesoteliales reactivas tienen a veces apariencia de malignidad.

En nuestra población tenemos un 2,1% de citologías peritoneales positivas, es decir, dentro de los valores atribuibles al azar, y por lo tanto no podemos decir que en nuestra población se haya producido un incremento de la presencia de células tumorales en los lavados peritoneales tras la realización de la histeroscopia diagnóstica. Circunstancia que en el momento actual hace difícil la traducción en el tratamiento a emplear en las pacientes con positividad del lavado peritoneal. Nos parecen acertadas las recomendaciones de algunos autores⁴ que, en estadios I con nivel de diferenciación G1 y en presencia de escasas células, aceptarían tanto la observación, unos, como la radioterapia externa, otros. En casos G2-3 y presencia de número importante de células, se debe considerar la radioterapia externa, la quimioterapia o la hormonoterapia.

En definitiva, la positividad del lavado peritoneal, en pacientes en estadio precoz de cáncer de endometrio, en las que se ha utilizado la histeroscopia como método diagnóstico quirúrgico, como es nuestro caso, no parece tener un papel definitivo. No se encontró, en nuestro material, relación entre el tipo o grado histológico y su positividad.

Sí que nos parece importante tener siempre en cuenta unas normas de actuación en el diagnóstico histeroscópico; la realización rápida del diagnóstico y no prolongarlo de forma innecesaria parecen unas medidas prudentes; al igual que en el curso del tratamiento quirúrgico, tomar medidas de precaución para que no ocurra la diseminación intratubárica del tejido neoplásico. En cualquier caso, continúa siendo fundamental la realización de grandes estudios observacionales para poder establecer la auténtica responsabili-

dad de la histeroscopia en la positividad de la citología peritoneal.

RESUMEN

El adenocarcinoma de endometrio es la neoplasia ginecológica más frecuente. La histeroscopia es la prueba de referencia en el diagnóstico de la enfermedad endometrial. Se determinará la relación entre la citología peritoneal positiva y la histeroscopia en estadios precoces del carcinoma de endometrio, mediante un estudio retrospectivo. Sólo en 2 casos se obtuvo una citología peritoneal positiva (2,1%).

Hay múltiples factores que pueden incrementar el número de citologías positivas, aunque la positividad en estadios precoces no parece tener un papel definitivo.

BIBLIOGRAFÍA

1. García Manero M, Galin Ugartemendía MJ, López García G. Carcinoma del cuerpo uterino. Tratado de Ginecología, Obstetricia y Medicina de la Reproducción. Tomo 2; 2003. p. 1594-602.
2. Kasamatsu T, Onda T, Katsumata N, Sawada M, Yamada T, Tsum R, et al. Prognostic significance of positive peritoneal cytology in endometrial carcinoma confined to the uterus. *Br J Cancer*. 2003;88(2):245-50.
3. Kadar N, Homesley HD, Malfetano JH. Positive peritoneal cytology is an adverse factor in endometrial carcinoma only if there is other evidence of extrauterine disease. *Gynecol Oncol*. 1992;46:145-9.
4. Balagueró L, Comino R, Sainz de la Cuesta R, Matías CH, Xercavins J, Petschen I. Carcinoma de endometrio. Documentos de consenso de SEGO; 2001.
5. Revel A, Tsafirir A, Anteby SO, Shushan A. Does hysteroscopy produce intraperitoneal spread of endometrial cancer cells? *Obstet Gynecol Surv*. 2004;59:280-4.
6. Ferreiro A, Obispo C, Bravo G. Citología peritoneal en pacientes con carcinoma de endometrio sometidas previamente a histeroscopia diagnóstica con biopsia dirigida. Libro Abstrac IV Congreso Nacional de Endoscopia Ginecológica. Palma de Mallorca; 2004. p. 71.
7. Siegler AM, Lindemann HJ, editors. *Hysteroscopy – Principles and Practice*. Philadelphia: Lippincott; 1984. p. 145-7.
8. Creasman WT, Rutledge FN. The prognostic value of peritoneal cytology in gynecologic malignant disease. *Am J Obstet Gynecol*. 1971;110:773.
9. Biewenga P, De Blok S, Birnie E. Does diagnostic hysteroscopy in patients with stage I endometrial carcinoma cause positive peritoneal washings? *Gynecol Oncol*. 2004;93:194-8.
10. Nagele F, Wieser F, Deery A, Hart R, Magos A. Endometrial cell dissemination at diagnostic hysteroscopy: a prospective randomized cross-over comparison of normal saline and carbon dioxide uterine distension. *Hum Reprod*. 1999;14:2739-42.
11. Lo KW, Cheung TH, Yim SF, Chung TK. Hysteroscopic dissemination of endometrial carcinoma using carbon dioxide and normal saline: a retrospective study. *Gynecol Oncol*. 2002;84:394-8.

12. Baker VL, Adamson GD. Threshold intrauterine perfusion pressures for intraperitoneal spill during hydrotubation and correlation with tubal adhesive disease. *Fertil Steril.* 1995;64:1066-9.
13. Selvaggi L, Cormio G, Ceci O, Loverro G, Cazzolla A, Bettocchi S. Hysteroscopy does not increase de risk of microscopic extrauterine spread in endometrial carcinoma. *Int J Gynecol Cancer.* 2003;13:223-7.
14. Kudela M, Pilka R, Dzvincuk P, Lubusky D, Duskova M. Risks in hysteroscopy in patients with endometrial carcinoma: a prospective clinical study. *Ceska Gynekol.* 2002;67:74-8.
15. Gu M, Shi W, Huang J, Barakat RR, Thaler HT, Saigo PE. Association between initial diagnostic procedure and hysteroscopy and abnormal peritoneal washings in patients with endometrial carcinoma. *Cancer.* 2000;90:123-4.
16. Obermair A, Geramou M, Gucer F, Denison U, Graf AH, Kapshammer E, et al. Does hysteroscopy facilitate tumor cell dissemination? Incidence of peritoneal cytology from patients with early stage endometrial carcinoma following dilatation and curettage (D&C) versus hysteroscopy and D&C. *Cancer.* 2000;88:139-43.
17. Kuzel D, Toth D, Kobilkova J, Dohnalova A. Peritoneal wahing cytology on fluid hysteroscopy and after curettage in women with endometrial carcinoma. *Acta Cytol.* 2001;45:931-5.
18. Schmitz MJ, Nahhas WA. Hysteroscopy may transport malignant cells into the peritoneal cavity. Case report. *Eur J Gynaecol Oncol.* 1994;15:121-4.
19. Ariakan G, Reich O, Weiss U, et al. Are endometrial carcinoma cells disseminated at hysteroscopy functionally viable? *Gynecol Oncol.* 2001;83:221-6.
20. Sonoda Y, Zerbe M, Smith A, Lin O, Barakatt RR, Hoskins WJ. High incidence of positive peritoneal cytology in low-risk endometrial cancer treated by laparoscopically assisted vaginal hysterectomy. *Gynecol Oncol.* 2001;80:378-82.
21. Obermaier A, Geramou M, Tripcony L, Nicklin JL, Perrin L, Crandon AJ. Peritoneal cytology: impact on disease-free survival in clinical stage I endometrioid adenocarcinoma of the uterus. *Cancer Lett.* 2001;164:105-10.
22. Turner DA, Gershenson DM, Atkinson N, Sneige N, Wharton T. The prognostic significance of peritoneal cytology for stage I endometrial cancer. *Obstet Gynecol.* 1989;74:775-80.
23. McLellan R, Dillon MB, Currie JL, Rosenshein NB. Peritoneal cytology in endometrial cancer: a review. *Obstet Gynecol Surv.* 1989;44:711-8.