

## ORIGINALES

# Citología peritoneal en pacientes con carcinoma de endometrio según la realización previa de histeroscopia diagnóstica y biopsia dirigida frente a legrado fraccionado

A. Ferrero<sup>a</sup>, C. Obispo<sup>b</sup>, G. Bravo<sup>b</sup> y M.J. Lamas<sup>b</sup>

<sup>a</sup>Servicio de Obstetricia y Ginecología. Hospital de León. León. España. <sup>b</sup>Servicio de Ginecología. Hospital do Meixoeiro. Vigo. Pontevedra. España.

## ABSTRACT

The objective of this study was to determine the effects that pre-operative hysteroscopy has on the frequency of positive peritoneal cytology at the time surgical management of endometrial carcinoma. A retrospective observational study was carried out on 119 patients with a diagnosis of endometrial carcinoma from 1993-2003. The frequency of positive peritoneal washes in hysteroscopy patients and patients with a different diagnostic method were compared. No association was found between previous hysteroscopy and positive peritoneal cytology at the time of treatment. Hysteroscopy is a method that may be used without engendering any additional risks in the diagnosis of endometrial carcinoma.

## INTRODUCCIÓN

El carcinoma de endometrio es la neoplasia ginecológica pélvica más frecuente, con una tasa de incidencia de 9,6/100.000 mujeres/año. El síntoma más frecuente es el sangrado uterino anormal. El legrado fraccionado tras dilatación cervical ha sido utilizado como un método de obtención de tejido endometrial para el estudio de la metrorragia uterina, aunque actualmente se utiliza más la visión directa de la cavidad endometrial mediante histeroscopia y recogida de biopsia endometrial dirigida. La histeroscopia es el método ideal para obtener una muestra de tejido endometrial para su estudio en el manejo del sangrado uterino anormal en la perimenopausia y la posmenopausia<sup>1</sup>.

Los métodos de distensión actualmente empleados en la histeroscopia pueden ser gaseosos (CO<sub>2</sub>) o líquidos (suero salino fisiológico). Al distender la cavidad uterina con el incremento de la presión uterina, puede

facilitar el paso de células a través de las trompas de Falopio a la cavidad abdominal.

Se ha documentado el paso de células endometriales a la cavidad abdominal en patología uterina benigna tras la realización de histeroscopia<sup>2</sup>. Este hecho plantea la posible influencia de la histeroscopia en el lavado peritoneal en aquellas pacientes que han sido sometidas previamente a la misma como tratamiento de su sangrado uterino perimenopáusico o posmenopáusico y la repercusión que conllevaría. Algunos estudios sugieren el paso de células malignas durante la histeroscopia<sup>3-5</sup>, y otros lo analizan en función del método de distensión uterino utilizado<sup>6</sup>.

El propósito de nuestro estudio es determinar si la histeroscopia diagnóstica en pacientes con cáncer endometrial se asocia a un riesgo incrementado de presentar células malignas en la citología peritoneal en el momento del tratamiento quirúrgico. Nosotros empleamos la histeroscopia como técnica ambulatoria para el estudio de la hemorragia uterina anormal, y para ello utilizamos suero fisiológico a un flujo de 120-130 ml/min, sin sobrepasar una presión uterina de 30-40 mmHg. Consideramos estas condiciones como de seguridad para evitar molestias a la paciente o posibles complicaciones ulteriores. Nuestro objetivo es conocer si bajo estas condiciones la realización de histeroscopia afecta a la positividad del lavado peritoneal en el cáncer de endometrio.

## MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó la búsqueda de los casos diagnosticados de carcinoma de endometrio entre los años 1993 -y 2003 recogidos en el Registro de Tumores del Servicio de Anatomía Patológica del Hospital do Meixoeiro. Se revisaron las historias clínicas, recogiendo datos referentes a la edad, el tipo histológico, el grado histológico, el estadio clínico, el tipo de prueba diagnóstica realizada y la positividad de lavado peritoneal en el acto quirúrgico.

Aceptado para su publicación el 22 de junio de 2004.

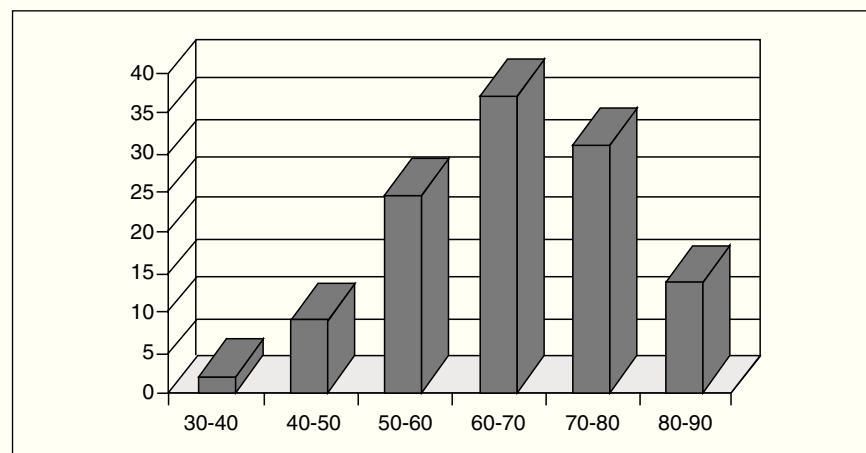


Fig. 1. Distribución de frecuencias en función de la edad de las pacientes.

El material utilizado para la realización de histeroscopia fue en algunos casos gas ( $\text{CO}_2$ ), y en otros, suero fisiológico, un histeroscopio de 2,9 mm y foroblícuo de  $30^\circ$  con vaina de 5 mm con canal de trabajo, un monitor y una videocámara, una fuente y cable de luz fría, material de trabajo con pinzas de biopsia y un vídeo grabador y reproductor.

Entre enero de 1993 y diciembre de 2003, 126 pacientes con cáncer endometrial fueron diagnosticadas y tratadas en nuestro servicio de ginecología. Se realizó un estudio observacional retrospectivo. Los criterios de inclusión fueron: diagnóstico de carcinoma de endometrio, diagnóstico anatomopatológico mediante estudio de pieza quirúrgica de histerectomía y fecha de diagnóstico entre 1993 y 2003. Se excluyeron 4 casos cuyo diagnóstico se realizó mediante legrado o biopsia-aspiración pero en los que no se llevó a cabo tratamiento quirúrgico debido a las peculiares condiciones de las pacientes. Asimismo, se excluyeron del estudio 3 casos que no recibieron tratamiento quirúrgico, sino únicamente quimioterapia o radioterapia.

Se estudió a un total de 119 pacientes. Setenta y nueve de ellas fueron sometidas a histeroscopia y biopsia endometrial dirigida, 26 a legrado fraccionado diagnóstico y 13 a biopsia-aspirado endometrial. En un caso se desconocía la prueba diagnóstica inicial, con lo que en análisis posteriores este dato se excluyó. Las pacientes fueron divididas en 2 grupos: las que se les practicó histeroscopia y las que habían adoptado otro método diagnóstico. Asimismo, se consideró como pacientes con bajo riesgo para lavados peritoneales positivos a las pacientes con grado histológico 1 e invasión miometrial inferior al 50% del miometrio, y de alto riesgo a las demás. Posteriormente se valoró en cada grupo los factores que podrían influir en la presencia de citología positiva.

Todos los datos fueron recogidos en una base de datos realizada con el programa estadístico SPSS, versión 11.0, y su análisis se realizó con el citado programa. La asociación entre variables cualitativas se efectuó con el test de la  $\chi^2$  o, en caso necesario, el test exacto de Fisher. La asociación entre variables cualitativas dicotómicas con cuantitativas se realizó con la prueba de la t de Student. Se calcularon los riesgos relativos asociados para cada factor de riesgo en el grupo de alto y bajo riesgo de obtener citología peritoneal positiva. Se consideró estadísticamente significativo un valor de  $p \leq 0,05$ . Los cálculos estadísticos se efectuaron con el programa estadístico SPSS, versión 11.0.

## RESULTADOS

Se estudió a un total de 119 pacientes. En 79 de ellas se realizó histeroscopia como prueba diagnóstica inicial (67%), a 26 pacientes se les practicó legrado diagnóstico (22%) y en 13 se realizó biopsia-aspirado de la cavidad endometrial (11%). En una de las pacientes no aparecía especificada la prueba realizada, hecho que se tuvo en cuenta en los cálculos posteriores.

La edad media de las pacientes del estudio fue de 65,08 años (desviación estándar [DE], 11,48), con una edad mínima de 37 y máxima de 87 años. La edad media en el grupo de realización de histeroscopia fue de 64,05 años (DE, 9,71), frente a la edad media de 65,71 años (DE, 12,33) en el grupo en el que se había diagnosticado mediante otro método ( $t = -0,79$ ; intervalo de confianza [IC] del 95%,  $-5,80$  a  $-2,50$ ;  $p > 0,05$ ). El grupo de edad más frecuente fue el de 60-70 años (31,4%), seguido del de 70-80 años (26,3%). La distribución por grupos de edad se refleja en la figura 1.

**TABLA I. Edad media de las pacientes en función de la citología peritoneal**

CITOLOGÍA PERITONEAL	N.º DE CASOS	MEDIA	DE	ERROR ESTÁNDAR DE LA MEDIA	T	IC DEL 95%	P
Negativa	86	63,80	11,450	1,235	-1,434	-13,108 a 2,11	0,693
Positiva	10	69,30	11,672	3,691			

DE: desviación estándar; IC: intervalo confianza.

**TABLA II. Cálculo de los riesgos relativos de citología positiva en función de la realización de histeroscopia, el medio utilizado, el riesgo basal de citología positiva y el tipo histológico tumoral**

		CITOLOGÍA -	CITOLOGÍA +	RR	IC DEL 95%	P
Riesgo de citología positiva	Bajo	24	1	1,097	0,975-1,235	0,455
	Alto	63	9			
Tipo histológico	Endometriode	67	5	1,558	0,830-2,925	0,67
	Otros tipos	19	5			
Histeroscopia	No	27	4	0,958	0,820-1,119	0,401
	Sí	60	6			
Medio distensión	Suero	40	4	1,00	0,552-1,810	0,686
	Gas	20	2			

IC: intervalo de confianza; RR: riesgo relativo.

El tipo histológico más frecuente fue el adenocarcinoma endometriode (75,4% de los casos), seguido del seroso papilar (6,8%), adenoescamoso (4,2%), carcinoma de células claras (5,9%), mucinoso (1,7%), adenoacantoma (2,5%), y mixto o de otros tipos (3,5%). Respecto al grado histológico, el 44,4% incluía tumores bien diferenciados, el 41,9% moderadamente diferenciados y un 13,7% indiferenciados.

En cuanto al estadio clínico, el 62,4% de pacientes se encontraban en estadio I, el 18,8% en estadio II, el 15,4% en estadio III y el 3,4% en estadio IV.

La edad media del grupo de pacientes con citología positiva fue de 69,3 años (mediana, 73 años; DE, 11,67; mínimo, 46 años; máximo, 87 años) frente a 63,8 años en el grupo con citología negativa (mediana, 64,5 años; DE, 11,45; mínimo, 37 años; máximo, 84 años) ( $t = -1,43$ ; IC del 95%, -13,11 a 2,11;  $p > 0,05$ ) (tabla I).

De las 97 pacientes en las que se recogió citología peritoneal, fue negativa en 87 casos (89,69%) y positiva en 10 (10,31%). De las 66 pacientes a las que se realizó histeroscopia, 6 presentaron citología peritoneal positiva (9,1%); de las 31 pacientes en que se realizó otra prueba diagnóstica, 4 presentaron citología peritoneal positiva en el momento de la cirugía (12,9%) (riesgo relativo [RR] = 0,96; IC del 95%, 0,82-1,12;  $p > 0,05$ ) (tabla II).

Del grupo de pacientes con alto riesgo de presentar citologías positivas, 9 tuvieron lavado peritoneal positivo (9/72; 12,5%) frente al grupo de pacientes con bajo riesgo, en el que sólo una paciente presentó lavado peritoneal positivo (1/25; 4%) (RR = 1,10; IC del 95%, 0,975-1,235;  $p > 0,05$ ) (fig. 2).

En cuanto al tipo histológico, de las 72 pacientes con carcinoma de tipo endometriode a las que se practicó histeroscopia, 67 presentaron citología peritoneal negativa (93,05%) frente a 5 pacientes con citología positiva (6,95%). En otros tipos histológicos el porcentaje fue del 79,17 y del 20,83%, respectivamente (RR = 1,558; IC del 95%, 0,830-2,925;  $p > 0,05$ ) (tabla II).

Respecto al medio de distensión utilizado durante la histeroscopia, 40 pacientes de las que se les practicó histeroscopia con suero presentaron citologías negativas (40/44; 90,9%); igual porcentaje se encontró en las pacientes a las que se practicó histeroscopia con gas (20/22; 90,9%) (RR = 1; IC del 95%, 0,552-1,810;  $p > 0,05$ ) (fig. 3).

## DISCUSIÓN

Hemos de considerar las limitaciones de este estudio, debido a su carácter retrospectivo y a los problemas que conlleva respecto a la recogida de datos. Los resultados y las conclusiones derivados del trabajo se limitan a su muestra objeto.

La edad media de nuestro grupo es de 65,08 años, cifra similar a la de los estudios de Gu et al<sup>7</sup> y de Obermair et al<sup>3</sup>, y ligeramente inferior a la encontrada por Zerbe et al<sup>4</sup>.

El tipo histológico más frecuente en los estudios revisados es el adenocarcinoma, con porcentajes entre el 90,2<sup>3</sup> y el 80,6%<sup>4</sup>, cifras ligeramente superiores a las encontradas en nuestro estudio.

La citología peritoneal positiva se da con mayor frecuencia en pacientes con grado histológico 3, me-

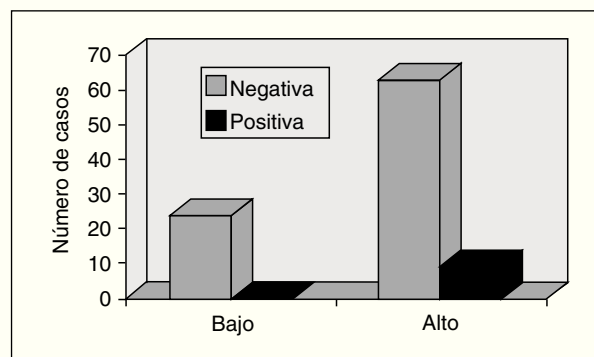


Fig. 2. Frecuencia de citología peritoneal en función del riesgo basal de presentarla positiva.

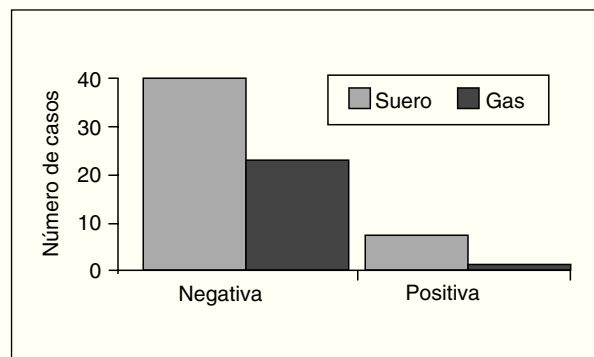


Fig. 3. Positividad de citología peritoneal en función del medio de distensión utilizado.

tástasis anexiales, invasión miometrial profunda y metástasis pélvicas o aórticas<sup>8</sup>. Morrow et al<sup>9</sup> encuentran una tasa de recurrencias en pacientes con citología peritoneal positiva del 29 y del 10,5% para las que tuvieron citología negativa.

La frecuencia de lavados peritoneales positivos de forma global fue del 10,31% en nuestro estudio, de forma similar a Obermair et al<sup>3</sup>, que la sitúan en un 8,8%, o Zerbe et al<sup>4</sup>, que muestran un 9,5%, y ligeramente superior a Lo et al<sup>6</sup>, que aprecian un 6,5% de casos con citología peritoneal positiva.

En los estudios de Zerbe et al<sup>4</sup> el porcentaje de citología peritoneal positiva fue del 6,3% en el grupo en el que no se había realizado histeroscopia, frente al 17,2% del grupo en que sí se había realizado. En este trabajo se comparó la positividad de lavados peritoneales en pacientes de alto y bajo riesgo de presentar citologías positivas, y se encontraron positivities del 9,5 y del 26,4% de citología peritoneal en pacientes con alto o bajo riesgo (diferencias no significati-

vas). En nuestro estudio, la frecuencia fue del 4 y del 12,5% en los grupos de bajo y alto riesgo, respectivamente, cifras comparables a los estudios precedentes.

Algunos autores han comunicado casos aislados en los que las pacientes presentaron lavados peritoneales positivos tras la realización de la histeroscopia<sup>10-13</sup>. Lo et al<sup>6</sup> estudian el paso de células malignas tras histeroscopia realizada con dióxido de carbono o con suero salino, confirmando el paso de células a la cavidad abdominal, siendo superior con el uso de suero fisiológico. Sin embargo, Kudela et al<sup>14</sup> encuentran que la realización de histeroscopia no incrementa el riesgo de penetración de células tumorales en la cavidad peritoneal en comparación con la dilatación y legrado fraccionado, lo cual coincide con nuestros resultados. Gu et al<sup>7</sup> no detectan incremento de riesgo de lavados positivos independientemente del procedimiento diagnóstico inicial, y estos hallazgos son similares a los encontrados por Selvaggi et al<sup>15</sup>, Mulvany et al<sup>16</sup> y por nosotros. El estudio de Kuzel et al<sup>17</sup> investiga la influencia de la histeroscopia con suero como método de distensión uterina junto a biopsia dirigida frente a la asociación de histeroscopia con legrado, y concluye que la diseminación del carcinoma de endometrio no se deteriora tras procedimientos histeroscópicos e incluso que la presencia de células malignas en la cavidad peritoneal se asocia a la realización de legrado<sup>17</sup>.

Los estudios de Bartosik et al<sup>18</sup> determinan que la presencia de células endometriales benignas en el líquido peritoneal se incrementa del 17,1 al 67,9% tras la irrigación uterina. Zerbe et al<sup>4</sup>, en un estudio sobre 222 pacientes, encontraron un riesgo 2,6 veces superior de presentar citología positiva en las pacientes a las que se practicó histeroscopia; sin embargo, al estratificar en alto o bajo riesgo de encontrar lavados positivos, ven que la realización de la histeroscopia se asocia a mayor frecuencia de citología positiva en pacientes con alto riesgo de presentar citologías positivas, mientras que ello no se da en las pacientes en estadios iniciales con buena diferenciación celular, invasión miometrial inferior al 50% y ausencia de invasión linfovascular. Estos hallazgos son compatibles con nuestra serie, en la que encontramos asociación entre citología peritoneal positiva con menor grado de diferenciación celular y estadios avanzados, mientras que no se asocia en estadios iniciales. Gu et al<sup>7</sup> encuentran mayor positividad de la citología peritoneal en las pacientes con mayor estadio quirúrgico, sin hallar asociación con el grado, la invasión miometrial ni la invasión vascular. Respecto al tipo histológico, nosotros encontramos asociación entre tipos histológicos diferentes del endometrioide y la presencia de citología peritoneal

positiva, aunque estas diferencias no llegan a la significación estadística. Zerbe et al<sup>4</sup> hallan porcentajes similares del 92 y del 8% para el tipo endometrioides, y del 83 y del 17% para los otros tipos.

Las controversias que se derivan de algunos de estos estudios pueden explicarse debido a los diferentes métodos de trabajo de cada centro. Arikan et al<sup>19</sup> comunican el paso de células a la cavidad peritoneal tras realizar histeroscopias con suero salino con un flujo de 150 ml/min y con presiones uterinas de hasta 100 mmHg, cifra muy superior a la descrita por Selvaggi et al<sup>15</sup>, que utilizan presiones de 50 mmHg y no hallan diferencias entre el grupo al que se ha realizado legrado frente al grupo de histeroscopias. Nosotros manejamos cifras similares a este último, y por eso nuestros hallazgos pueden ser semejantes.

En cuanto a las posibles diferencias entre el medio de distensión utilizado, no hemos observado diferencias en nuestra serie entre uno y otro medio. Los estudios de Lo et al<sup>4</sup> comunican un mayor porcentaje de paso celular en histeroscopias realizadas con suero fisiológico, si bien el número de casos estudiados es extremadamente bajo. Otros autores, como Beyth et al<sup>20</sup>, no evidencian diseminación celular al peritoneo tras la realización de histeroscopia realizada con CO<sub>2</sub>. Nuestros hallazgos son similares a los de Nagele et al<sup>2</sup>, que concluyen que el CO<sub>2</sub> y el suero salino tendrían una capacidad similar de arrastrar células endometriales a la cavidad uterina.

A pesar de la demostración por parte de algunos estudios de la presencia de células malignas en el fondo de saco de Douglas tras la realización de histeroscopia, se ha sugerido la teoría de que las células diseminadas no serían viables como para adherirse a los tejidos, como sugieren Zerbe et al<sup>4</sup>. Por el contrario, Arikan et al<sup>19</sup> concluyen que la histeroscopia produce paso de células, y que éstas pueden ser lo funcionalmente viables para adherirse a la cavidad peritoneal, aunque todo ello se estudia en un modelo *in vitro* de adhesión celular. Sin embargo, esta teoría no se ha podido comprobar en el modelo *in vivo*.

Tras los resultados de la bibliografía revisada y de nuestra experiencia, consideramos que la histeroscopia es el método adecuado y seguro como procedimiento diagnóstico en la hemorragia uterina anormal, y está indicada para descartar cáncer de endometrio en estadios iniciales, sin temor de producir diseminación tumoral peritoneal e incrementar, por tanto, el estadio clínico. No obstante, se desconoce si hay otros mecanismos diferentes al paso transtubárico que pudieran influir en la extensión del tumor y, en todo caso, si éstos se relacionarían con la realización de histeroscopia.

## CONCLUSIONES

La histeroscopia como método diagnóstico del carcinoma de endometrio no se asocia con un mayor riesgo de presentar citología peritoneal positiva en el momento de la cirugía.

El lavado peritoneal positivo se asocia con tumores en estadio avanzado y peor diferenciación celular y cuyo tipo histológico sea diferente del endometrioides.

## RESUMEN

El estudio pretendía determinar el efecto que la histeroscopia ejerce en la frecuencia de citología peritoneal positiva recogida en el tratamiento quirúrgico del carcinoma de endometrio. Se realizó un estudio observacional retrospectivo de 119 pacientes diagnosticadas de carcinoma de endometrio entre 1993 y 2003. Se comparó la frecuencia de lavados peritoneales positivos en el grupo de pacientes a las que se practicó histeroscopia y en pacientes diagnosticadas con otro método diferente. No se encontró asociación entre la realización previa de histeroscopia y la positividad de la citología peritoneal en el momento del tratamiento. La histeroscopia es un método que puede utilizarse sin riesgos adicionales en el diagnóstico de carcinoma de endometrio.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Gimpelson RJ, Rappold HO. A comparative study between panoramic hysteroscopy with directed biopsies and dilation and curettage: a review of 276 cases. *Am J Obstet Gynecol* 1988;158:489-92.
2. Nagele F, Wieser F, Deery A, Hart R, Magos A. Endometrial cell dissemination at diagnostic hysteroscopy: a prospective randomised crossover comparison of normal saline and carbon dioxide uterine distension. *Hum Reprod* 1999; 14:2739-42.
3. Obermair A, Geraoui 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.
4. Zerbe MJ, Zhang J, Bristow RE, Grumbine FC, Abularach S, Montz FJ. Retrograde seeding of malignant cells during hysteroscopy in presumed early endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 2000;79:55-8.
5. Workmann RD, Wong DS, Pitts WC. Embolic vascular seeding of endometrial adenocarcinoma, a complication of hysteroscopic endometrial biopsy. *Gynecol Oncol* 1999;72: 261-4.
6. 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.



7. 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;90:143-7.
8. Lurain JR. The significance of positive peritoneal cytology in endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 1992;46:143.
9. Morrow CP, Bundy BN, Kurman RJ. Relationship between surgical-pathologic risk factors and outcome in clinical stage I and II carcinoma of the endometrium: a Gynecologic Oncology Group Study. *Gynecol Oncol* 1991;40:55.
10. Egarter C, Krestan C, Kurz C. Abdominal dissemination of malignant cells with hysteroscopy. *Gynecol Oncol* 1996;63:143-4.
11. Rose PG, Mendelsohn G, Kornbluth I. Hysteroscopic dissemination of endometrial carcinoma. *Gynecol Oncol* 1998;71:145-6.
12. Schmitz MJ, Nahhas WA. Hysteroscopy may transport malignant cells into the peritoneal cavity. Case report. *Eur J Gynaecol Oncol* 1994;15:121-4.
13. Leveque J, Goyat F, Dugast J, Loeillet L, Grall JY, Le Bars S. Value of peritoneal cytology after hysteroscopy in surgical stage I adenocarcinoma of the endometrium. *Oncol Rep* 1998;5:713-5.
14. Kudela M, Pilka R. Is there a real risk in patients with endometrial carcinoma undergoing diagnostic hysteroscopy (HSC)? *Eur J Gynaecol Oncol* 2001;22:342-4.
15. Selvaggi L, Cormio G, Ceci O, Loverro G, Cazzolla A, Betocchi S. Hysteroscopy does not increase the risk of microscopic extrauterine in endometrial carcinoma. *Int J Gynecol Cancer* 2003;13:223-7.
16. Mulvany NJ, Arnstein MB, Ryan VA. Prognostic significance of fallopian tube cytology: a study of 99 endometrial malignancies. *Pathology* 2000;32:5-9.
17. Kuzel D, Toth D, Kobilkova J, Dokhnalova A. Peritoneal washing cytology on fluid hysteroscopy and after curettage in women with endometrial carcinoma. *Acta Cytol* 2001;45:931-5.
18. Bartosik D, Jacob SL, Kelly J. Endometrial tissue in peritoneal fluid. *Fertil Steril* 1986;46:796-9.
19. Arikan G, Reich O, Weiss U, Hahn T, Reinisch S, Tamussino K, et al. Are endometrial carcinoma cells disseminated at hysteroscopy functionally viable? *Gynecol Oncol* 2001;83:221-6.
20. Beyth Y, Taffe H, Reinhartz T, Sadovsky E. Peritoneal cavity cytology after uterotubal CO<sub>2</sub> insufflation. *Fertil Steril* 1976;27:871.