

# Universidad de Huelva

Departamento de Sociología, Trabajo Social y Salud  
Pública



## Análisis del volumen tumoral en resonancia magnética prequirúrgica como factor pronóstico independiente en el cáncer de endometrio

Memoria para optar al grado de doctora  
presentada por:

**Elga López González**

Fecha de lectura: 22 de diciembre de 2023

Bajo la dirección de los doctores:

Juan Gómez Salgado

Rosa María Álvarez López

**Huelva, 2023**





**Universidad  
de Huelva**

Programa de Doctorado en Ciencias de la Salud.

**ANÁLISIS DEL VOLUMEN TUMORAL EN  
RESONANCIA MAGNÉTICA  
PREQUIRÚRGICA COMO FACTOR  
PRONÓSTICO INDEPENDIENTE EN EL  
CÁNCER DE ENDOMETRIO.**

**ELGA LÓPEZ GONZÁLEZ**

**TESIS DOCTORAL  
HUELVA  
2023**

**Directores  
Prof. Dr. Juan Gómez Salgado  
Dra. Rosa María Álvarez López**



**ANÁLISIS DEL VOLUMEN TUMORAL EN RESONANCIA  
MAGNÉTICA PREQUIRÚRGICA COMO FACTOR  
PRONÓSTICO INDEPENDIENTE EN EL CÁNCER DE  
ENDOMETRIO**

**MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR  
PRESENTADA POR  
Elga López González**

**Directores**

**Juan Gómez Salgado**

**Rosa María Álvarez López**

Huelva, 2023



## AGRADECIMIENTOS:

Quiero agradecer de forma especial y sincera,

A mis directores de tesis, la Dra. Rosa Álvarez, por ilusionarme y haberme enseñado a ver nuestra profesión desde otra perspectiva, y al Dr Juan Gómez Salgado, por acompañarme en este camino desde el principio, por su incansable apoyo, su implicación confianza y perseverancia; y por haber sabido sacar siempre lo mejor de mí.

A mis colegas de Ginecología Oncológica del Hospital Juan Ramón Jiménez por ser los mejores acompañantes de profesión que se puede tener, por discurrir juntos por este mundo apasionante día a día y por haberme enseñado lo que no se aprende en un libro.

A mi jefe, el Dr Antonio Ruano, y a mi compañera y amiga la Dra Reyes Granell, que siempre me han animado a la consecución de esta tesis.

A mis amigas, que me acompañan día a día en el Hospital, gracias a vosotras se ha convertido en una segunda casa.

A todos los que habéis creído en mi como médica y cirujana y me habéis alentado en esta aventura profesional.

A mis padres, Pedro y Pilar, por ser mi ejemplo a seguir y animarme siempre a perseguir mis sueños y gracias por vuestro tiempo, sin vosotros esto no hubiera sido posible.

A Gonzalo, mi compañero de vida, gracias por estar siempre ahí y por tu apoyo incondicional durante toda mi trayectoria profesional y personal.

Y por supuesto a mis hijos Mencía y Gonzalo, el motor principal de nuestra vida.

A todas las pacientes, porque son las personas de las que más he aprendido en estos años; que son y serán la razón de nuestra dedicación a esta profesión.

En Sevilla, Septiembre de 2023



# GLOSARIO DE ABREVIATURAS

**CE:** Cáncer De Endometrio

**RMN:** Resonancia Magnética Nuclear

**ROI:** Región De Interés

**LVSI:** Lymphovascular space involvement (Invasión del Espacio Linfático Vascular)

**FIGO:** Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia

**RR:** Riesgo Relativo

**IMC:** Índice De Masa Corporal

**RE:** Receptor De Estrógeno

**SOP:** Síndrome De Ovario Poliquístico

**HR:** Hazard Ratio

**OMS:** Organización Mundial De La Salud

**G1-G2:** Grados 1 y 2

**G3:** Grado 3

**HE:** Hiperplasia Endometrial

**EIN:** Endometrial Intraepitelial Neoplasia (Neoplasia Endometrioide Intraepitelial)

**TCGA:** The Cancer Genome Atlas

**ETV:** Ecografía Transvaginal

**NCCN:** National Comprehensive Cancer Network

**UICC-TNM:** Union for International Cancer Control Tumor

**TAC:** Tomografía Axial Computarizada

**PET-TAC:** Tomografía Por Emisión De Positrones

**LP:** Linfadenectomía Pélvica

**LPA:** Linfadenectomía Para-aortica

**BSGC:** Biopsia Selectiva Del Ganglio Centinela

**ESGO:** European Society of Gynecology Oncology

**BT:** Braquiterapia

**RTE:** Radioterapia Externa

**QT:** Quimioterapia

**QTRT:** Quimioterapia-Radioterapia

**ADC:** Apparent Difussion Coefficient (Coeficiente Aparente De Difusión)

**FFE:** Fast Field Echo

**N/U:** Neoplasia/ Utero

**DE:** Desviación Estándar

**ROC:** Característica Operativa Del Receptor

**OR:** Odds Ratios

**IC:** Intervalos De Confianza

**CEI-H:** Comité De Ética De Investigación Provincial De Huelva

**AUC:** Area under curve (Área Bajo La Curva)

**ICC:** Correlación Intraclase

# RESUMEN

## Título:

Análisis del volumen tumoral en resonancia magnética prequirúrgica como factor pronóstico independiente en el cáncer de endometrio.

## Introducción:

El cáncer de endometrio (CE) es la neoplasia maligna ginecológica más frecuente en los países desarrollados, y es, después del cáncer de mama, la segunda neoplasia más frecuente en España en la población femenina.

La incidencia del CE ha ido aumentando en las últimas décadas, según el informe Globocan, debido a factores de riesgo como el envejecimiento de la población y la obesidad. Cerca del 40% de los casos se diagnostican a partir de los 65 años y las pacientes presentan con frecuencia comorbilidades como obesidad, diabetes e hipertensión, lo que hace que aumente la complejidad del manejo de esta enfermedad.

El CE presenta una elevada tasa de curación cuando se presenta en estadios iniciales, con una supervivencia global a los 5 años del 80-85%. El buen pronóstico de esta enfermedad se debe principalmente al diagnóstico precoz y a un manejo terapéutico óptimo. Las pruebas complementarias van encaminadas a realizar un estudio de extensión de la enfermedad y ayudarán a valorar si la paciente es candidata a cirugía y adecuar la radicalidad de esta. El tratamiento quirúrgico, es el tratamiento más común y la forma de estadificación. La edad de las pacientes y su comorbilidad asociada pueden condicionar el tipo de intervención. La valoración prequirúrgica puede permitir limitar la extensión de la cirugía basándonos en las probabilidades de afectación ganglionar y el riesgo de recidiva.

La Resonancia Magnética Nuclear (RMN) pélvica es el método de elección para la evaluación local preoperatoria. La RMN permite la introducción de parámetros adicionales como el volumen tumoral. El volumen tumoral en imagen ha sido utilizado previamente como factor pronóstico en otros cánceres, como el cáncer de pulmón, el carcinoma oral, faríngeo y esofágico y el cáncer de mama.

Debido a la elevada incidencia del cáncer de endometrio en nuestra población es necesario encontrar otros marcadores que resulten útiles en la planificación del

tratamiento y posteriormente en la predicción del riesgo de recurrencia de la enfermedad.

## Objetivo:

Esta tesis tiene la finalidad evaluar el papel pronóstico del volumen tumoral calculado mediante RMN en el CE.

## Hipótesis:

El volumen tumoral, calculado de forma prequirúrgica mediante la RMN, es un factor pronóstico independiente.

## Metodología:

Estudio observacional analítico de cohorte retrospectiva realizado en las pacientes con CE diagnosticadas y tratadas en la Unidad de Oncología Ginecológica del Hospital Juan Ramón Jiménez entre enero de 2016 y diciembre de 2021.

En una primera fase se realizó una revisión sistemática de todos los trabajos publicados hasta la fecha sobre el volumen tumoral en imagen y su implicación en el CE. Y en una segunda fase se analizó toda la población de CE perteneciente al área del Hospital Juan Ramón Jiménez correspondiente al periodo de estudio, se evaluó la RMN preoperatoria, incluyendo el cálculo del volumen tumoral en dicha población midiendo los tres diámetros máximos del tumor según la fórmula Elipse y mediante un método automático con un ROI manual en diferentes secciones. Analizando finalmente la relación entre volumen, factores pronósticos y supervivencia.

## Resultados:

Se identificaron 194 pacientes con CE. Un total de 127 pacientes con CE tipo endometrioides tenían realizada la RMN preoperatoria. El volumen tumoral fue significativamente mayor en las pacientes con invasión miometrial profunda, afectación del estroma cervical y afectación de la serosa uterina.

Se encontró una relación directamente proporcional entre el volumen tumoral y las metástasis en los ganglios linfáticos, el alto grado histológico, la afectación del espacio linfvascular (LVSI), el estadio de la Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia (FIGO) avanzado. ( $p < 0,001$ )

El análisis estadístico mostró como factores de riesgo independiente para las metástasis ganglionares; el alto grado histológico ( $p: 0,001$ ), un volumen tumoral  $>25\text{cm}^3$  ( $p<0,001$ ), la afectación del LVI y un Ca 125 preoperatorio elevado ( $p<0,001$ ). Las pacientes en ausencia de estos factores de riesgo no presentaron afectación ganglionar, independientemente de la profundidad de invasión miometrial.

Se realizaron curvas ROC personalizadas para determinar los puntos de cortes de volumen tumoral significativos para cada variable. Los análisis mostraron que un volumen tumoral  $>10\text{cm}^3$ , puede predecir una invasión miometrial profunda y un volumen  $>25\text{cm}^3$  predice metástasis en los ganglios linfáticos. Un índice de volumen  $>17\text{cm}^3$  se asoció con una reducción de la supervivencia libre de enfermedad ( $p<0,001$ ) y de la supervivencia global ( $p<0,003$ ).

El análisis multivariado mostró que un mayor volumen tumoral tuvo impacto como factor independiente en la recurrencia (OR: 1,019, IC 95%: 1,005-1,032) y la supervivencia (OR 1,027, IC 95%: 1,009-1,046).

Con respecto a la concordancia preoperatoria; la RMN subestimó el estadio FIGO en el 12,6% de los casos, con una baja concordancia ( $\kappa=0,082$ ) y baja sensibilidad (14,3%) para la infiltración de la serosa. Los valores de corte establecidos a través de los parámetros de volumen tuvieron una estimación adecuada con una alta sensibilidad (70-83%) y especificidad (64-84%) para todas las variables histopatológicas. Se encontró una elevada concordancia en todos los parámetros de volumen para la identificación de invasión miometrial profunda (0,71), infiltración del estroma cervical (0,80), infiltración de serosa (0,81) y metástasis ganglionares (0,81).

## Conclusiones:

Este estudio muestra una elevada correlación entre el volumen tumoral en la RMN y otros factores de mal pronóstico. El volumen tumoral preoperatorio en la RMN es un biomarcador valioso que debe considerarse para la evaluación del CE.

La linfadenectomía puede omitirse en pacientes con CE que no presentan ninguno de los siguientes factores de riesgo: alto grado histológico, elevación de Ca 125 ( $>28$ ) y volumen tumoral en RMN  $>25\text{cm}^3$ . El volumen tumoral podría predecir el estado de los ganglios linfáticos en la CE y podría proporcionar información para planificar sobre el tratamiento quirúrgico.

Las mediciones del volumen de tumor tienen una buena capacidad predictiva para detectar hallazgos histopatológicos que afectan la estadificación final del tumor y podrían desempeñar un papel crucial en la evaluación preoperatoria de pacientes con CE en el futuro.

Palabras Clave: Cáncer de Endometrio, volumen tumoral, recurrencia, supervivencia, Resonancia Magnética Nuclear, Estadio preoperatorio.

# ABSTRACT

## Title:

Analysis of tumor volume in pre-surgical magnetic resonance imaging as an independent prognostic factor in endometrial cancer.

## Introduction:

Endometrial cancer (EC) is the most frequent gynecological malignancy in developed countries, and is, after breast cancer, the second most frequent neoplasm in Spain in the female population.

The incidence of EC has been increasing in recent decades, according to the Globocan report, due to risk factors such as population aging and obesity. About 40% of cases are diagnosed after the age of 65 and patients frequently present comorbidities such as obesity, diabetes, and hypertension, which increases the complexity of managing this disease.

EC presents a high cure rate when it occurs in its initial stages, with an overall survival at 5 years of 80-85%. The good prognosis of this disease is mainly due to early diagnosis and optimal therapeutic management. The complementary tests are aimed at carrying out a study of the extension of the disease and will help to assess whether the patient is a candidate for surgery and adjust its radical nature. Surgical treatment is the most common treatment and the form of staging. The age of the patients and their associated comorbidity may condition the type of intervention. Pre-surgical assessment may allow limiting the extent of surgery based on the probabilities of lymph node involvement and the risk of recurrence.

Magnetic Resonance Imaging (MRI) is the method of choice for local preoperative evaluation. MRI allows the introduction of other parameters that optimize the pre-surgical study, such as tumor volume. Imaging tumor volume has previously been used as a prognostic factor in other cancers, such as lung cancer, oral, pharyngeal, and esophageal carcinoma, and breast cancer.

Due to the high incidence of endometrial cancer in our population, it is necessary to find other markers that are useful in planning treatment and subsequently in predicting the risk of disease recurrence.

## **Aim:**

This thesis aims to evaluate the prognostic role of tumor volume calculated by MRI in CE.

## **Hypothesis:**

Tumor volume, calculated presurgical using MRI, is an independent and potentially relevant prognostic factor in endometrial cancer.

## **Methodology:**

Retrospective analytical observational cohort study conducted in patients with EC diagnosed and managed in the Gynecological Oncology Unit of the Juan Ramón Jiménez Hospital between January 2016 and December 2021.

In the first phase, a systematic review of everything published to date on image tumor volume and its implication in EC was carried out. And in a second phase, the entire EC population was analyzed, the preoperative MRI was evaluated, including the calculation of the tumor volume in said population by measuring the three maximum diameters of the tumor according to the Ellipse formula and by means of an automatic method with a manual ROI in different sections, finally, analyzing the relationship between volume, prognostic factors and survival.

## **Results:**

194 patients with EC were identified. A total of 127 patients with endometrioid-type EC were studied by preoperative MRI. Tumor volume was significantly higher in patients with deep myometrial invasion, cervical stromal involvement, and serosa involvement.

A directly proportional relationship was found between tumor volume and lymph node metastases, high histological grade, lymphovascular space involvement (LVSI), advanced International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) stage. ( $p < 0.001$ )

The statistical analysis showed as independent risk factors for lymph node metastases; high histological grade ( $p: 0.001$ ), tumor volume  $>25\text{cm}^3$  ( $p < 0.001$ ), LVSI involvement,

and elevated preoperative Ca 125 ( $p < 0.001$ ). Patients in the absence of these risk factors did not present lymph node involvement, regardless of the depth of myometrial invasion.

Personalized ROC curves showed that tumor volume  $>10 \text{ cm}^3$  predicts deep myometrial invasion and volume  $>25 \text{ cm}^3$  predicts lymph node metastasis. A volume index  $>17 \text{ cm}^3$  was associated with reduced disease-free survival ( $p < 0.001$ ) and overall survival ( $p < 0.003$ ).

Multivariate analysis showed that a larger tumor volume had an impact as an independent factor on recurrence (OR: 1.019, 95% CI: 1.005-1.032) and survival (OR 1.027, 95% CI: 1.009-1.046).

Regarding the preoperative concordance; MRI underestimated FIGO stage in 12.6% of cases, with poor agreement ( $\kappa=0.082$ ) and low sensitivity (14.3%) for serous infiltration. The cut-off values established through the volume parameters had an adequate estimate with high sensitivity (70-83%) and specificity (64-84%) for all histopathological variables. Excellent agreement was found in all volume parameters for the identification of deep myometrial invasion (0.71), cervical stromal infiltration (0.80), serosal infiltration (0.81), and nodal metastases (0.81).

## Conclusions:

This study shows a significant correlation between MRI tumor volume and poor prognostic factors. Preoperative tumor volume on MRI is a valuable biomarker that should be considered for EC evaluation.

Lymphadenectomy can be omitted in patients with EC who do not have any of the following risk factors: high histologic grade, elevated Ca 125 ( $>28$ ), and MRI tumor volume  $>25 \text{ cm}^3$ . Tumor volume could predict lymph node status in EC and could provide information on surgical treatment.

Tumor volume measurements have a good predictive ability to detect histopathologic findings that affect final tumor staging and could play a crucial role in the preoperative evaluation of endometrial cancer patients in the future.

**Keywords:** Endometrial cancer, tumor volume, recurrence, survival, biopsy, Magnetic Resonance Imaging, preoperative staging.



# Índice

1.INTRODUCCIÓN.....	19
1.1 Justificación.....	19
1.2 Fundamento teórico.....	20
1.2.1 Epidemiología.....	20
1.2.2 Factores de Riesgo: .....	23
1.2.3. Clasificación anatomopatológica y molecular.....	28
1.2.4 Diagnóstico. ....	38
1.2.5 Cribado:.....	43
1.2.6 Estudio prequirúrgico .....	44
1.2.7 Tratamiento estándar del Cáncer de Endometrio.....	47
1.2.8 Seguimiento: .....	53
1.3 Antecedentes del tema:.....	53
2.- HIPÓTESIS Y OBJETIVOS .....	56
2.1.    Hipótesis:.....	56
2.2.    Objetivos Principales: .....	56
2.3.    Objetivos secundarios: .....	56
3.- MATERIAL Y METODOS:.....	57
3.1    Ámbito de estudio:.....	57
3.2.    Diseño del estudio .....	57
3.3    Población de estudio:.....	57
3.3.1    Criterios de inclusión: .....	57
3.3.2    Criterios de exclusión:.....	58
3.4    Protocolo de actuación. ....	58
3.4.1    Protocolo de imagen de la RMN: .....	59
3.5    Variables de estudio.....	62
3.6    Procedimiento de recogida de datos: .....	62
3.7    Análisis estadístico: .....	63
3.7.1    Estadística descriptiva:.....	63
3.7.2    Estadística analítica:.....	63
3.8    Aspectos éticos:.....	64
4. RESULTADOS .....	65
4.1    Población diana de estudio: .....	65
4.1.1    Características de la muestra .....	65
4.1.2    Motivo de consulta y método diagnóstico. ....	66
4.1.3    Características histológicas y estadios FIGO.....	67
4.1.4    Tratamiento quirúrgico y adyuvante.....	69

4.2 Análisis del volumen tumoral:.....	70
4.2.1 Volumen tumoral como variable predictiva .....	72
4.1.3 Volumen tumoral como factor pronostico independiente .....	75
4.1.4 Relación del volumen tumoral con la afectación ganglionar.....	77
4.3 Concordancia Resonancia y la Anatomía Patológica.....	79
4.4. Concordancia postoperatoria de la biopsia diagnostica: .....	81
<b>5.DISCUSION.....</b>	<b>83</b>
5.1 Discusión de las características basales.....	83
5.1.1 Edad, factores de riesgo y clínica.....	83
5.1.2 Tipo Histológico y grado tumoral .....	84
5.2 Discusión sobre la implicación pronóstica del volumen tumoral en el CE. ....	84
5.3 Discusión sobre la relación entre el volumen tumoral y la afectación ganglionar .....	86
5.4. Discusión sobre el volumen tumoral como variable predictiva. ....	87
5.5 Discusión sobre la concordancia prequirúrgica:.....	88
5.6 Limitaciones:.....	90
<b>6.Conclusiones:.....</b>	<b>91</b>
<b>INDICE FIGURAS.....</b>	<b>93</b>
<b>INDICE TABLAS .....</b>	<b>95</b>
<b>REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS:.....</b>	<b>96</b>
Anexo 1: Dictamen comité .....	109
Anexo 2: Artículos .....	110
Artículo 1 Revista INTERNATIONAL JOURNAL OF GYNECOLOGY & OBSTETRICS. Categoría Ginecología: Q1 y IF 4.4.....	110
Artículo 2 Revista FRONTIERS IN ONCOLOGY. Categoría Oncología Q2 y IF: 4.7 .....	118
.....	119
Artículo 3. Revista CANCER MEDICINE. Categoría Oncología Q2 y IF: 4.....	126

# 1.INTRODUCCIÓN

## 1.1 Justificación

El cáncer de endometrio (CE) es el cáncer ginecológico más frecuente en los países desarrollados, con una tasa de incidencia creciente en las últimas décadas (1,2). La tasa de supervivencia global a cinco años en los estadios iniciales oscila entre el 80-85% (2) y el pronóstico depende tanto de un diagnóstico precoz como de un manejo óptimo(3) . Una adecuada valoración prequirúrgica es uno de los aspectos más importantes en este sentido. La evaluación preoperatoria basada en la biopsia endometrial y la Resonancia Magnética Nuclear (RMN) permite evaluar el tipo de estadificación quirúrgica que precisa cada paciente (3). Atendiendo a las recomendaciones internacionales, el procedimiento quirúrgico estándar para el CE es una histerectomía total y salpingooforectomía bilateral, siendo la indicación de la linfadenectomía en función del grado tumoral y la estadificación preoperatoria según el estadio de la Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia (FIGO) (3). Aunque los criterios de la FIGO apuntan a la estadificación quirúrgica del CE como estudio diagnóstico definitivo, la evaluación prequirúrgica es fundamental a la hora de planificar el procedimiento quirúrgico, en función de la probabilidad de afectación de los ganglios linfáticos y el riesgo de recurrencia (4).

Un problema que surge en el manejo del CE, es la discrepancia entre las pruebas de imagen de evaluación preoperatoria y el análisis histopatológico final. Por ejemplo, la tasa de concordancia para el grado histológico oscila entre el 60 % y el 80 %. (5-12). La serie más grande publicada que incluye 1.804 pacientes encontró que las tasas de concordancia para los grados de CE 1, 2 y 3 fueron del 75%, 53% y 52%, respectivamente (7). En cuanto a las pruebas de imagen, existe una subestimación de la afectación miometrial en el 21-25% de los casos (13,14). Por lo tanto, la correcta evaluación prequirúrgica es fundamental para evitar reintervenciones o linfadenectomías innecesarias, que aumentan la morbilidad quirúrgica (15), así como el infra diagnóstico que puede aumentar las tasas de recurrencia y morbilidad.

Debido a la elevada incidencia del CE en nuestra población es necesario encontrar marcadores nuevos que resulten útiles en la planificación del tratamiento y posteriormente en la predicción del riesgo de recurrencia de la enfermedad.

## 1.2 Fundamento teórico

### 1.2.1 Epidemiología

El CE es la neoplasia maligna ginecológica más frecuente en los países desarrollados, y es, después del cáncer de mama, la segunda neoplasia ginecológica más frecuente en España (16). Después del cáncer de ovario, constituye la segunda causa de mortalidad de los cánceres originados en el tracto genital (17).

A nivel europeo, la incidencia de CE es de 20,2/100000 mujeres al año con una mortalidad de 3,7/100000 mujeres al año (1). A nivel mundial, su incidencia es de 410000 casos nuevos con 97000 muertes en el 2020 (2).

En España constituye el cuarto tumor en incidencia por detrás de la mama, colon y pulmón (18) (Figura 1). Constituye la 9ª causa de muerte en nuestro país por cáncer en las mujeres con un total de 1660 muertes al año y una tasa de mortalidad de 2,2:100000 anual (18) (Figura 2).

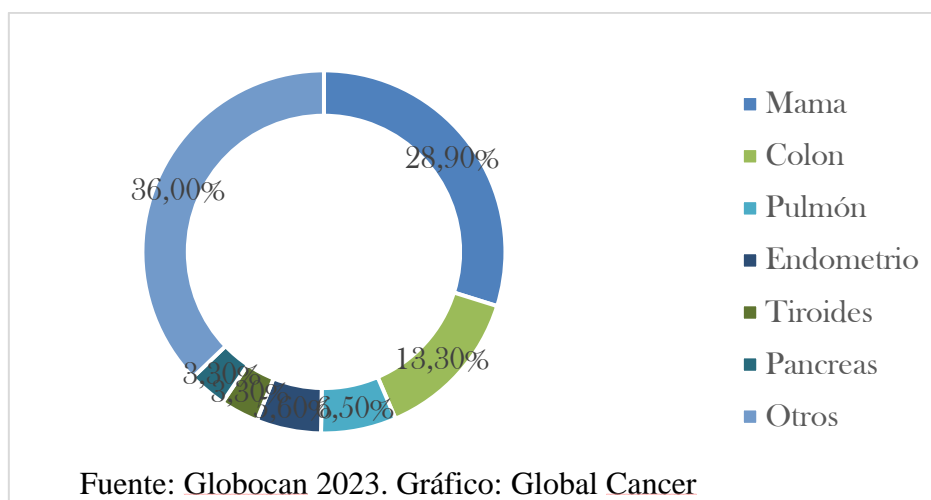


Figura 1 Porcentaje estimado de nuevos casos por tipo de cáncer en mujeres españolas en 2021.

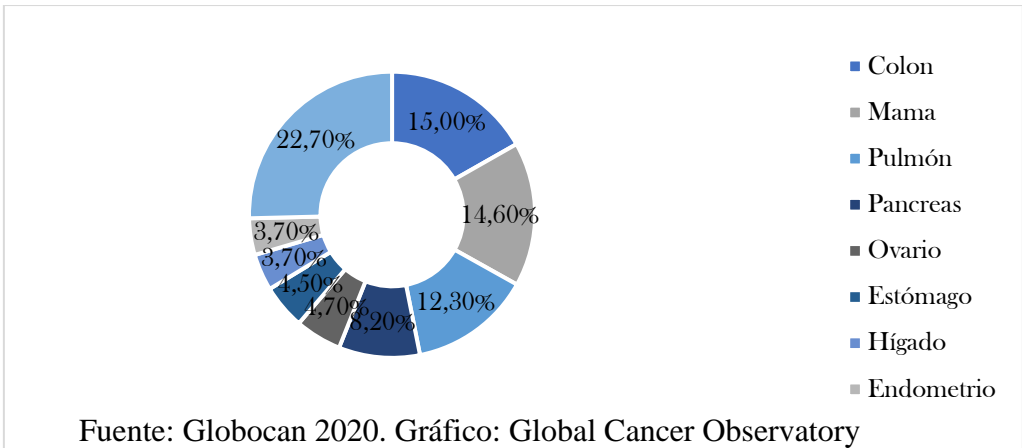


Figura 2 . Porcentaje de muertes por tipo de cáncer en mujeres españolas en 2021.

Se trata en general de una patología de pacientes postmenopáusicas. La edad media al diagnóstico es de 63 años (19). El porcentaje de nuevos casos por debajo de 55 años es de tan sólo un 21,8%, un 15% entre los 45-55 años y un 5% por debajo de los 44 años. La franja de edad donde se acumula el mayor porcentaje de casos es entre los 55-64 años. Siendo inusual por debajo de los 20 años y muy bajo por encima de los 84 años (Figura 3) (20,21).

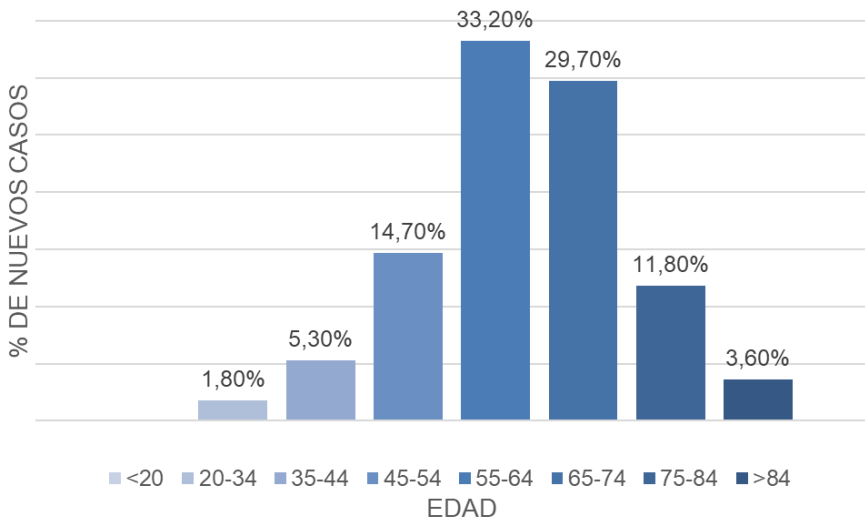


Figura 3 Porcentaje de nuevos casos de CE por grupos de edad.

La tasa de supervivencia global del CE a los cinco años es de 81,3 % (20). El CE suele presentarse en forma de sangrado uterino anormal en las fases iniciales, por lo que en el momento del diagnóstico la mayoría de los tumores están localizados, alcanzando un 67,5% del total de los CE (20). El total de CE con afectación ganglionar en el momento diagnóstico alcanza un 20%, siendo tan sólo un 9% los metastásicos en el momento diagnóstico (Figura 4).

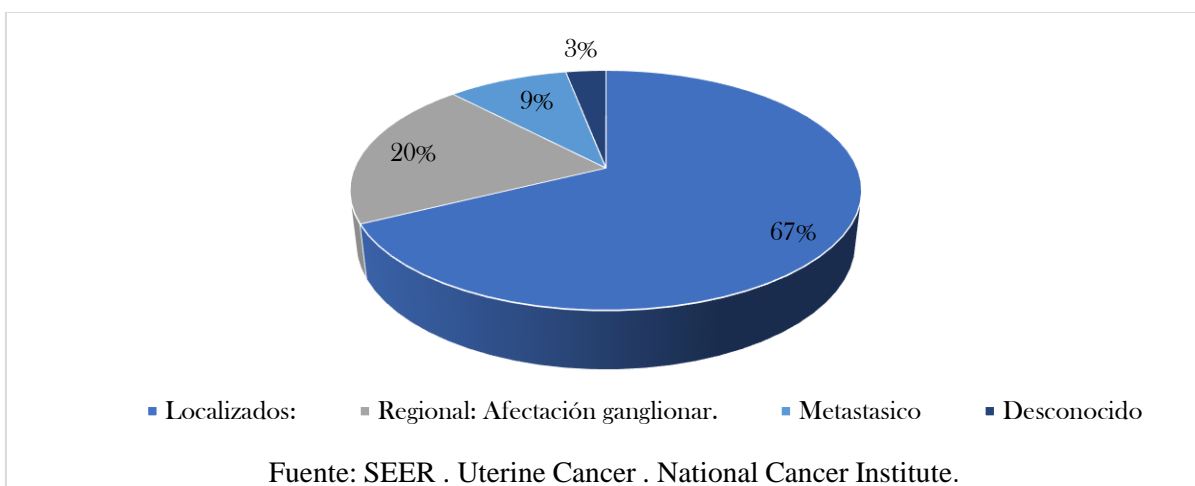


Figura 4 Porcentaje de casos de CE según extensión al diagnóstico

La supervivencia del CE viene determinada fundamentalmente por el estadio en el momento del diagnóstico. Los CE confinados en estadio I tienen una supervivencia relativa a los 5 años del 94,9% (20)(Figura 5).

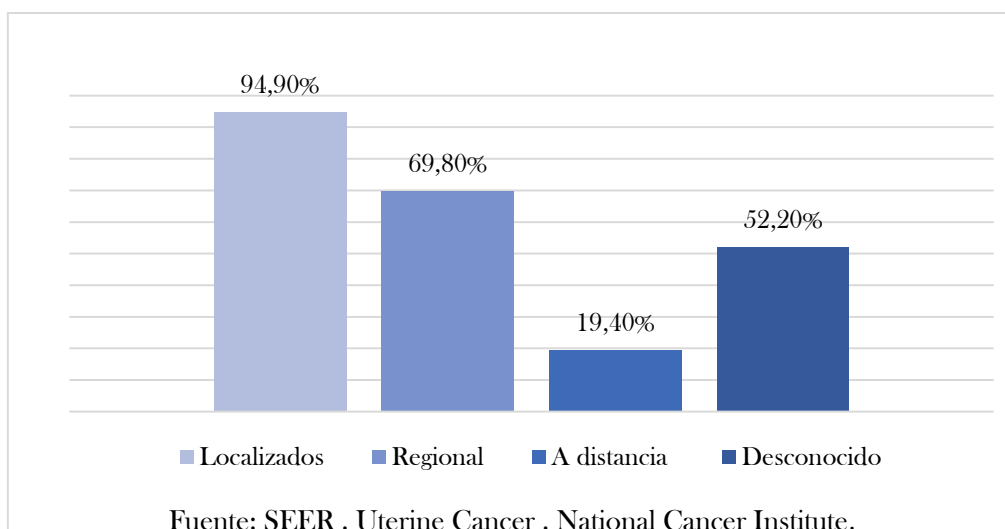


Figura 5 Supervivencia a los 5 años según estadio al diagnóstico.

## 1.2.2 Factores de Riesgo:

En los últimos años la incidencia del CE ha ido en aumento debido a factores de riesgo como el envejecimiento de la población y la obesidad (2,22). Las pacientes presentan con frecuencia comorbilidades como obesidad, diabetes e hipertensión que constituyen sus principales factores de riesgo para el aumento de la incidencia y por lo que aumenta la complejidad en el manejo de esta enfermedad (2,23)

Tabla 1 Factores de Riesgo de CE.

(Fuente Guía Asistencia clínica SEGO Cáncer de Endometrio) RR: Riesgo Relativo

Factores de riesgo	RR
Exposición a estrógenos exógenos	10-20
Riesgo familiar o genético	5-20
Tamoxifeno	2-3
Obesidad	2-5
Edad avanzada	2-3
Diabetes mellitus	1,3-3
Hipertensión arterial	1,3-3
Menopausia tardía	2-3
Síndrome de ovarios poliquísticos	1-2
Ciclos anovuladores	1,5
Nuliparidad	3
Historia de esterilidad 2-3	2-3
Menarquia temprana 1,5-2	1,5-2
Antecedente de cáncer de mama	> 5

### 1.2.2.1 Exposición a Estrógenos:

La exposición mantenida de estrógenos sin privación con gestágenos ha sido considerada clásicamente un factor de riesgo para CE tipo endometriode.

Farmacológicamente la Terapia Hormonal Sustitutiva, de tan solo estrógenos, supone un riesgo de CE aumentado entre el 10-20 veces. La fisiopatología se basa en el hecho de que los estrógenos estimulan las células endometriales, favoreciendo a su vez la angiogénesis e inhibiendo la apoptosis de las mismas (24).

#### 1.2.2.2 Riesgo familiar o genético:

El riesgo aumentado de personas con historia familiar de CE ha sido ampliamente documentado (25-29). El hecho de tener un familiar afecto es considerado como riesgo independiente para padecer CE. Existen varios síndromes hereditarios asociados al CE. El más frecuente es del *Síndrome de Lynch* (29) un trastorno autosómico dominante, que requiere para su diagnóstico a identificación de la pérdida de inmunoreactividad de algunos de sus genes (MLH-1, MSH-2, MSH-6, PMS-2)(26,30,31). Se asocia a un riesgo aumentado de padecer CE de entre 40-60%, con un peor pronóstico asociado a una menor supervivencia global y libre de enfermedad (29,32,33).

Otro síndrome hereditario asociado al CE, presenta mutaciones BRCA1, con un riesgo incrementado en las pacientes portadoras de dicha mutación aumentado en 2-3 veces la presentación de CE (34-36).

Por último, las pacientes con Síndrome de Cowden, con mutación germinal del gen PTEN, han demostrado tener una mayor probabilidad para desarrollar CE, siendo uno de los criterios mayores para su sospecha diagnóstica. Su pico de mayor incidencia es entre los 30-50 años y se asocia a un 15% de riesgo acumulado (37-39).

#### 1.2.2.3 Tamoxifeno:

Las mujeres que han padecido un cáncer de mama tienen mayor riesgo de desarrollar un CE debido principalmente al papel hormono- dependiente del CE, relacionándose a su vez con el uso de Tamoxifeno. El tamoxifeno es ampliamente utilizado en las pacientes con cáncer de mama y receptores hormonales positivos. Su efecto antagonista para los receptores alfa de la mama provoca la disminución del riesgo de recurrencia local y de incidencia de cáncer de mama contralateral, lo que le convierte en un fármaco altamente

eficaz (40). Pero su doble efecto agonista a nivel endometrial predispone para la formación de pólipos, hiperplasia y cáncer de endometrio, elevando el riesgo 2-3 veces, incluso a 6 veces en las pacientes con más de 5 años de tratamiento; según las series (41). El CE se relaciona con su uso acumulativo a largo plazo (42) y afecta tanto a pacientes menopáusicas como postmenopáusicas al menos hasta 5 años tras finalizar el tratamiento (43).

#### 1.2.2.4 Obesidad:

Existen varios mecanismos por los cuales se plantea la hipótesis de que la obesidad aumenta el riesgo de CE incluido el aumento de las hormonas esteroides sexuales endógenas, la resistencia a la insulina, la inflamación crónica y las adipocinas (44) Más de la mitad de los cánceres de endometrio son actualmente atribuibles a la obesidad, que se reconoce como un factor de riesgo independiente para esta enfermedad (45), las cifras en los países desarrollados están aumentando, sugiriendo hasta un porcentaje atribuible del 90% en el tipo I (46). El riesgo es directamente proporcional al aumento del peso corporal, un IMC >25 multiplica por 2 el riesgo de padecer CE y un IMC >30, lo triplica (47). Las mujeres con IMC de 40% tienen un riesgo un 60% mayor de morir por cáncer que una paciente con peso normal. El RR de muerte por CE en obesas con un IMC de 30-35 fue de 2.53 y para un IMC de 40 fue de 6,25 (48,49).

#### 1.2.2.5 Edad avanzada:

La edad constituye uno de los principales factores de riesgo. La franja de edad donde se acumula el mayor porcentaje de diagnóstico es entre los 55-64 años. La edad mayor a los 60 años constituye un factor de riesgo independiente y un factor de mal pronóstico que determina la necesidad de tratamiento adyuvante (50).

#### 1.2.2.6 Síndrome Metabólico:

La obesidad, la diabetes y la hipertensión a menudo coexisten en pacientes con CE, lo que aumenta el riesgo de desarrollar la enfermedad. Estudios publicados muestran que el

riesgo de CE en pacientes diabéticas era 2,12 veces mayor que en pacientes con cifras normales de glucemia. El riesgo en pacientes obesas con hipertensión fue 3,5 veces mayor que en el grupo control. Además, hay evidencia de que el CE es uno de los cánceres más estrechamente relacionados con el síndrome metabólico (51). El metaanálisis publicado por Esposito K (52) y colaboradores confirmó la relación entre ambos con un RR 1,89. Posteriormente otros estudios demostraron que las pacientes con CE tienen tasas de hiperglucemia, dislipemia y presencia de tres o más factores de riesgo cardiovascular en mayor proporción que el resto de la población (53,54).

El desequilibrio celular que provoca el síndrome metabólico parece jugar un papel fundamental en el microambiente que conduce a la carcinogénesis (55). Se sugiere que las moléculas relacionadas con el síndrome metabólico pueden acelerar la progresión del CE no solo al actuar directamente sobre las células tumorales sino también al remodelar aún más el microambiente inmunitario de los tumores (55).

#### 1.2.2.7 Síndrome de Ovario Poliquístico:

Con respecto a la patogenia del CE, la opinión tradicional es que la sobreestimulación prolongada del endometrio con estrógenos, sin control progesteronico es la principal causa de Hiperplasia Endometrial (HE) y CE. El estrógeno puede unirse con el receptor de estrógeno nuclear (RE) y desempeñar un efecto regulador del "genotipo" al regular la transcripción de genes diana específicos. Este estado de hiperestrogenismo se da en el síndrome de ovario poliquístico (SOP) y resto de trastornos que cursan con ciclos anovuladores crónico (56) así como los tumores productores de estrógenos y se asocia a un aumento del riesgo de CE. Los estudios en las pacientes premenopáusicas hablan de una clara relación entre el SOP y el CE, con una Hazard Ratio (HR) 2,62 (57). Existe una fuerte relación entre el síndrome metabólico y el SOP, los estudios en pacientes con síndrome metabólico en tratamiento con metformina y en aquellas que han normalizado sus alteraciones endocrinas han demostrado la reducción de su riesgo oncogénico (58).

### 1.2.2.8 Infertilidad:

La infertilidad está estrechamente relacionada con los ciclos anovulatorios y el síndrome metabólico (59). Como ya hemos comentado anteriormente el alto nivel circulante de estrógenos asociados a este tipo de trastornos sin el efecto de la progesterona, secretada tanto en la ovulación como en la gestación predispone al CE, principalmente en edades más jóvenes de lo habitual (60).

### 1.2.2.9 Menarquia temprana y menopausia tardía:

Al tratarse de dos circunstancias que predisponen al hiperestrogenismo, se encuentra una relación directa con el CE como con en el resto de los cánceres hormono-dependientes, debido a la exposición estrogénica prolongada en el tiempo. Las asociaciones más fuertes con el CE se encontraron para la edad temprana de la menarquia (<11 vs. 12-13 años: RR 1.82, 95% CI 1.31, 2.52) y la edad tardía del primer parto ( $\geq 30$  vs. <20 años: RR 0,26, IC 95% 0,13, 0,50).(61) La menarquia más temprana aumenta el riesgo de desarrollar cáncer de endometrio hasta 9 veces en comparación con las mujeres cuya menarquia se produjo a los quince años o más tarde. (59). Con respecto a la menopausia, se encuentra una relación lineal entre la edad de la menopausia y el riesgo de CE. Un metaanálisis publicado en el 2019, con 957242 mujeres determinó que el RR combinado (IC del 95 %) de CE para la edad más alta versus la más baja en la menopausia de 1,89; con una asociación positiva estadísticamente significativa cuando la edad de la menopausia era mayor de 46,5 años (62). En las mujeres que la menopausia ocurre entre las edades de 50 y 54 años, el riesgo de padecer CE se eleva al 67% y el riesgo aumenta a un 79% cuando la menopausia ocurrió después de los 55 años (63).

### 1.2.2.10 Nuliparidad:

Una paridad baja o nula aumenta el riesgo de desarrollar CE hasta cuatro veces, mientras que la multiparidad reduce el riesgo de CE hasta en un 70% (59,61). Esto se debe a que la paridad provoca una alteración en el equilibrio hormonal hacia el aumento de la

progesterona y la disminución del estrógeno, lo que suprime la actividad mitótica del endometrio.

### 1.2.3. Clasificación anatomopatológica y molecular

#### 1.2.3.1 Tipo histológico:

Recientemente la Organización Mundial de la Salud (OMS) en el 2020 ha actualizado la definición de los tipos histológicos de CE. Eliminando la recomendación antigua que clasificaba en tipos I y II de Bokhman, dado que no se corresponde con los conocimientos actuales de comportamiento del CE, reconociéndose una clasificación con diferentes tipos histológicos (Tabla 2) (64). El grupo de tipo endometriode y tipo seroso constituyen el 95% de todos los casos de CE.

Tabla 2. Clasificación Carcinomas endometriales y sus precursores: clasificación OMS 2020. ICD-O: International Classification of Diseases for Oncology.

Tipo histológico	ICD-O
Hiperplasia endometrial sin atipia	
Hiperplasia atípica	8380/2
Carcinoma endometriode	8380/3
Carcinoma seroso	8441/3
Carcinoma de células claras	8310/3
Carcinoma indiferenciado	8020/3
Carcinoma mixto	8323/3
Carcinoma escamoso	8070/3
Carcinoma mucinoso de tipo gastrointestinal	8144/3
Carcinoma mesonéfrico-like	9113/3
Carcinosarcoma	8980/3
Tumores neuroendocrinos	8240/3

### 1.2.3.1.1 CARCINOMA ENDOMETRIOIDE:

Es el tipo histológico más frecuente, representando el 80% de los casos. La mayoría se constituyen de carcinomas de bajo grado (60%), con predominio glandular, y poco componente sólido; mientras que un 20% son carcinomas de alto grado, con predominio sólido.

Tras la última actualización de La OMS se recomienda agrupar los grados 1 y 2 (G1-G2) (Figura 6) de la FIGO para los tumores de bajo grado (64), en relación con los de grado 3 (G3) (Figura 7), como alto grado. Los carcinomas endometrioides G3, son tumores indiferenciados y heterogéneos, lo que repercute de cara a la amplia variabilidad Inter observadora en el momento del diagnóstico anatomopatológico.

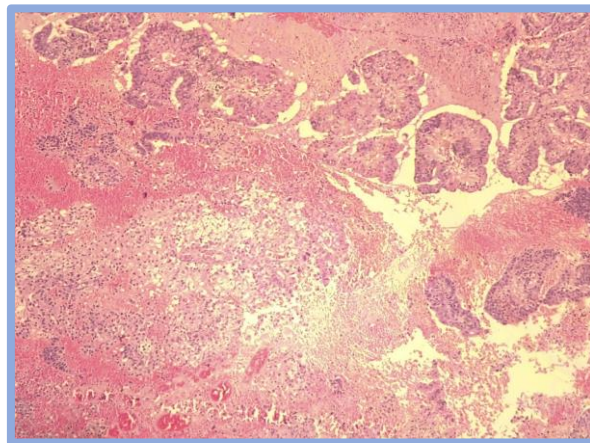


Figura 6: Sección histológica de una biopsia endometrial teñida con hematoxilina y eosina. CE Endometrioides de bajo grado. (Correspondiente a un caso del presente estudio).

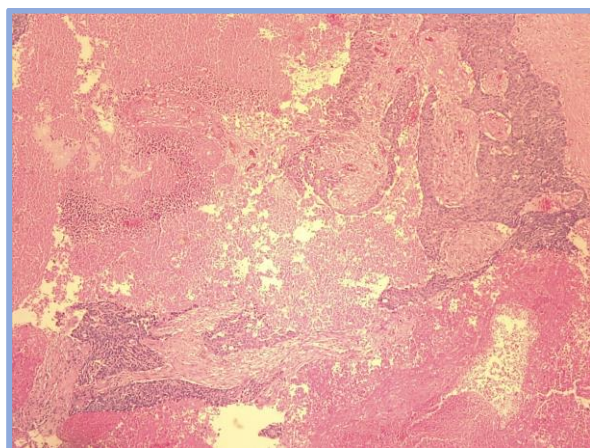


Figura 7: Sección histológica de una biopsia endometrial teñida con hematoxilina y eosina. CE Endometrioides de alto grado. (Correspondiente a un caso del presente estudio).

#### *1.2.3.1.1.1 LESIONES PRECURSORAS:*

Basados en la fisiopatología explicada anteriormente del CE, frecuentemente se encuentra precedido por lesiones proliferativas endometriales, originadas por una exposición de estrógenos constante sin contraposición de gestágenos constituyendo una hiperplasia (24,65).

Histológicamente la HE representa un espectro de alteraciones morfológicas en la que la proliferación anormal de las glándulas da lugar a un desequilibrio de la relación glándula/estroma, a una anómala arquitectura glandular y a una atipia nuclear. (66).

Las últimas clasificaciones de la OMS del 2014 y 2020, intentaron unificar esos sistemas de clasificación en dos (64)

- **HIPERPLASIA SIN ATIPIA:** (Figura 8) se trata de una proliferación de glándulas endometriales de tamaño y morfología irregular, sin atipia citológica y que obedece al estímulo crónico de estrógenos de forma exagerada. La importancia clínica se basa en el riesgo de progresión a CE endometrioides a largo plazo, que se ve incrementado de 3-4 veces.

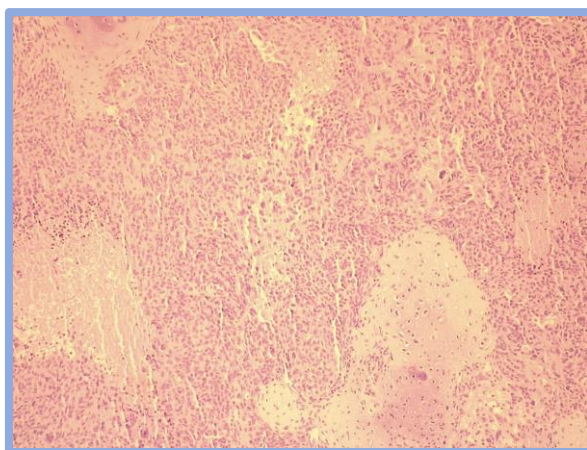


Figura 8 Sección histológica de una biopsia endometrial teñida con hematoxilina y eosina. Hiperplasia sin atipia. *(Correspondiente a un caso del presente estudio).*

- **HIPERPLASIA CON ATIPIA/NEOPLASIA ENDOMETRIOIDE INTRAEPITELIAL (EIN):** (Figura 9) alteración citológica monoclonal que se caracteriza por un marcado aumento de glándulas con alteración nuclear de atipia, de forma significativa en relación con el endometrio adyacente y que se asocia a una mayor incidencia a CE. (67) En torno al 30% de pacientes con biopsia de EIN, muestran focos de carcinoma endometrioide en la pieza definitiva de histerectomía (68).

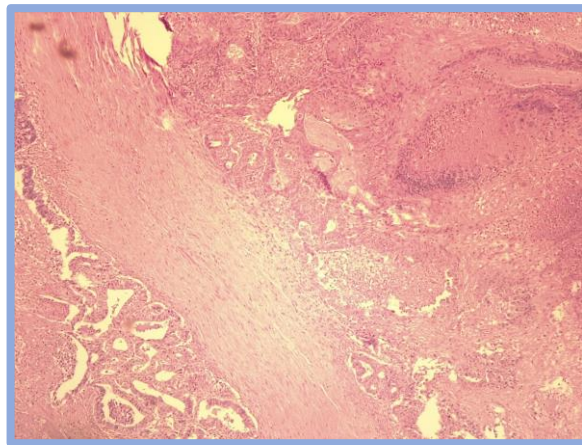


Figura 9 Sección histológica de una biopsia endometrial teñida con hematoxilina y eosina. Hiperplasia con atipia. (Correspondiente a un caso del presente estudio).

Esta última clasificación es superior a la de la OMS del 2014 para discernir de aquellas lesiones con potencial maligno y aquellos que son cambios por el efecto hormonal. A parte de los resultados clínicos, datos moleculares implican al EIN en el espectro de carcinogénesis endometrial. La aplicación estricta de los criterios diagnósticos y la detección de errores diagnósticos previos preserva el valor predictivo clínico del EIN, evitando sobreestimar hallazgos clínicos insignificantes.

#### 1.2.3.1.2 CARCINOMA SEROSO:

Constituye menos del 10% del total de CE, pero constituye el 40% de las causas de muerte por el mismo. Histológicamente (Figura 10) es de alto grado y biológicamente se comporta de forma más agresiva que el tipo endometrioide (69,70). Tanto el carcinoma intraepitelial como el invasivo, tienen tendencia a diseminarse en el peritoneo, ganglios

linfáticos o intravascular; con independencia de la invasión a nivel uterino. Este subtipo se caracteriza por una alta recurrencia y una baja supervivencia (69,71). Ecográficamente este tipo de tumores no tienen el típico engrosamiento ecográfico de los endometrioides, por lo que un sangrado persistente en una paciente menopáusica acompañado o no de un engrosamiento endometrial en su principal signo clínico (72,73). Molecularmente se caracterizan por una tinción anormal de p53 y amplificación del gen HER-2/neu (74,75). La actitud terapéutica en estos casos es la citoreducción primaria y la cirugía de estadificación completa. (76).

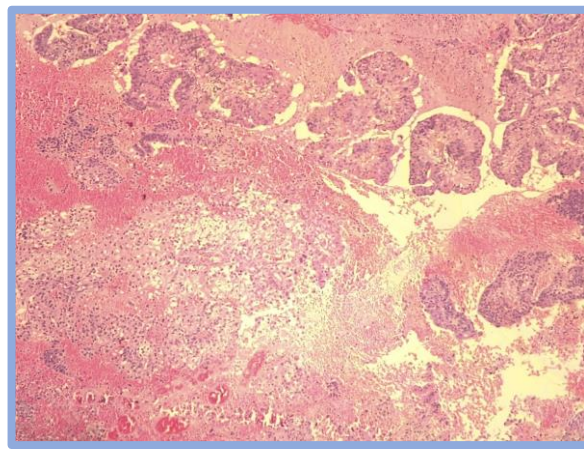


Figura 10 .Sección histológica de una biopsia endometrial teñida con hematoxilina y eosina. CE tipo seroso. (Correspondiente a un caso del presente estudio).

#### 1.2.3.1.3 CARCINOMA DE CÉLULAS CLARAS:

El subtipo histológico caracterizado por un patrón heterogéneo (Figura 11) y una citología característica de citoplasma claros y eosinófilos representa una entidad rara y poco conocida. Por ello la OMS recomienda utilizar criterios morfológicos muy estrictos para su diagnóstico (77). A nivel molecular se caracteriza por una anomalía de p53 o tipo NSMP. Inmunohistoquímicamente suelen ser positivos para HNF1  $\beta$  y Napsina. A nivel biológico son y se comportan como tumores de alto grado (78) y su manejo se adapta a este principio. Su incidencia es tan baja que los carcinomas serosos típicos con células claras deben clasificarse como carcinomas serosos, y los carcinomas serosos con áreas espacialmente distintas de carcinoma de células claras deben clasificarse como

carcinomas mixtos, puesto que hay que ser muy estricto a la hora de su diagnóstico anatomopatológico.

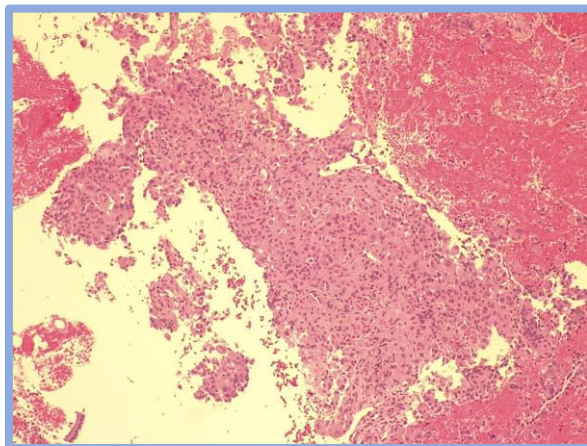


Figura 11. Sección histológica de una biopsia endometrial teñida con hematoxilina y eosina. CE tipo células claras. *(Correspondiente a un caso del presente estudio).*

#### 1.2.3.1.4 CARCINOMA INDIFERENCIADO:

Es una neoplasia epitelial sin clara diferenciación celular, considerada de alto grado por definición y con inestabilidad de microsátélites en su mayor proporción. El carcinoma indiferenciado (Figura 12) es un tumor sólido, que carece de evidencia morfológica de diferenciación epitelial, pero con una expresión característica de inmunohistoquímica de citoqueratina y antígeno de membrana epitelial (EMA)(79). El carcinoma desdiferenciado es un carcinoma indiferenciado en combinación con un endometrioide de bajo grado.(80) Clínicamente son de comportamiento agresivo y constituyen menos del 10% del carcinoma de alto grado, y tan solo un 2% de los carcinomas de endometrio en general (81)Inmunohistoquímicamente, a menudo muestran pérdida de inmunoreactividad de PAX8, (82) se ha informado también pérdida de expresión de BRG1 y/o INI1 (83).

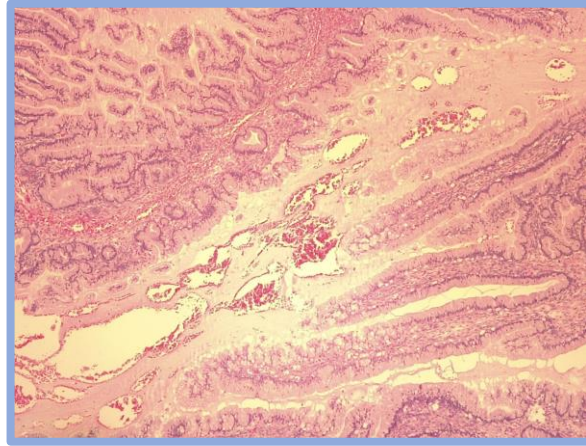


Figura 12. Sección histológica de una biopsia endometrial teñida con hematoxilina y eosina. CE indiferenciado. (Correspondiente a un caso del presente estudio).

#### 1.2.3.1.5 CARCINOMA MIXTO:

Carcinoma constituido por dos o más tipos histológicos de carcinoma de endometrio, alguno de ellos con componente seroso o de células claras. En su comportamiento son tumores de alto grado. Para su diagnóstico precisa de criterios rigurosos según la última clasificación de la OMS de 2020.

#### 1.2.3.1.6 CARCINOMA INUSUALES (MESONÉFRICO, ESCAMOSO, MUCINOSO INTESTINAL):

Se tiene poca información sobre su comportamiento, pero en general su pronóstico se basa en el estadio al diagnóstico.

#### 1.2.3.1.7 CARCINOSARCOMA:

Constituye un carcinoma bifásico (Figura 13) compuesto por un componente sarcomatoso y otro componente endometriode de alto grado, o bien seroso, de células claras o indiferenciado (84). El componente sarcomatoso se deriva de la parte epitelial. Los autores recomiendan que el componente sarcomatoso ocupe al menos 1mm de extensión. Un alto volumen sarcomatoso pronostica un comportamiento agresivo (85). Los carcinosarcomas se dividen en tipos homólogos y heterólogos, según el componente mesenquimatoso presente en la diferenciación intrínseca al útero (sarcoma del estroma endometrial o leiomiomasarcoma) o extrínseca al mismo (rabdomyosarcoma o

**34** | *Análisis del volumen tumoral en resonancia magnética prequirúrgica como factor pronóstico independiente en el cáncer de endometrio.*

condrosarcoma), aunque esta no varía el manejo y seguimiento. Existen estudios que asocian muy mal pronóstico al tipo heterólogo (86). Aunque estudios posteriores asocian muy mal pronóstico a ambos tipos (87).

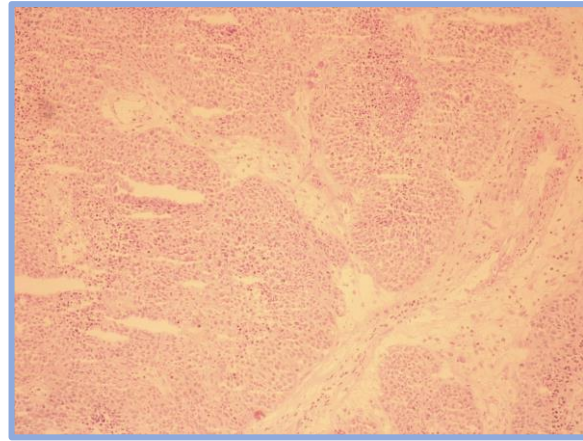


Figura 13. Sección histológica de una biopsia endometrial teñida con hematoxilina y eosina. Carcinosarcoma. (Correspondiente a un caso del presente estudio).

#### 1.2.3.2 Clasificación molecular:

En el 2013 el National Cancer Institute y el National Human Genome Research Institute, publicó The Cancer Genome Atlas (TCGA (88). Se analizaron 373 casos de CE la información genómica del mismo, permitió clasificarlo en 4 subgrupos moleculares. (Tabla 3)

Tabla 3. Clasificación molecular del cáncer de endometrio (2020)

	<b>POLE</b> (ultramutado)	<b>IMS</b> (hipermutado)	<b>NSMP</b> (baja variación en el número de copias génicas o patrón molecular no específico)	<b>p53abn</b> (Carcinomas con alta variación en el número de copias, o serosos-like)
<b>Pronóstico</b>	Bueno	Intermedio	Intermedio	Malo
<b>Grupo Histológico</b>	Endometriode	Endometriode	Endometriode	Seroso, endometriode y mixto
<b>Grado tumoral</b>	Mixto (G1-3)	Mixto (G1-3)	G1-2	G3
<b>Aberraciones en el número de copias</b>	Baja	Baja	Baja	Alta

*POLEmut: subgrupo molecular con mutación en gen POLE. IMS: subgrupo molecular con mutación en proteínas reparadoras de ADN. NSMP: subgrupo molecular que no presenta mutación en POLE, p53 o proteínas reparadoras de ADN tras realizarse los estudios moleculares/inmunohistoquímicos correspondientes. p53abn: Subgrupo molecular con mutación en p53.*

#### 1.2.3.2.1 POLE ultramutado (POLE ultramutated):

Subgrupo caracterizado por mutaciones somáticas en la exonucleasa ADN polimerasa, dando como resultado una tasa de mutación muy alta ( $232 \times 10^{-6}$  mutaciones por Mb), compuesto por CE tipo endometrioides de bajo y alto grado. Este grupo presenta un pronóstico excelente, incluso un porcentaje no desdeñable de alto grado histológico (G3)(89,90). Una cohorte importante del TCGA muestra un alto grado histológico (60%), atipia nuclear marcada y mutaciones en TP53 (35%) y aun así se asocia a un grupo de baja recurrencia y de alta supervivencia (91,92)

#### 1.2.3.2.2 Hipermutados con inestabilidad de microsatélites (IMS):

La hipermutación MSI se origina a partir de deficiencias en el sistema de reparación con desajustes de ADN (MMR). En el estudio TCGA, la mayoría de los tumores en el grupo MSI mostraron una disminución de la expresión de ARNm MLH1 secundaria a la metilación del promotor. Similar al subgrupo POLE, el subgrupo MSI estaba compuesto exclusivamente por tumores endometrioides de grados 1-3. Las mutaciones comunes en el subgrupo MSI incluyen mutaciones ARID5B, mutaciones PTEN y mutaciones en los genes de la familia fosfatidilinositol-3-quinasa, incluidos PIK3CA y PIK3R1. Tiene un pronóstico intermedio (93).

#### 1.2.3.2.3 Número de copias bajo (NSMP):

También se denomina microsatélite estable e incluye más de la mitad de los tumores endometrioides de bajo grado. La ausencia de mutaciones en POLE, expresión normal de p53, y mantenimiento de la expresión de PMS2 y MSH6 define a los tumores de este subgrupo con baja variación en el número de copias génicas(93).

#### 1.2.3.2.4 Número de copias alto (p53abn):

Los subtipos que pertenecen a este grupo corresponden casi todo a carcinomas serosos (97,7%) o a la mayoría de los carcinomas de tipo mixto (75%). Se caracterizan por la presencia de patrón anormal de la expresión de p53, en ausencia de mutaciones de POLE y con expresión conservada de PMS2 y MSH6, las mutaciones de los genes PTEN y KRAS en este subtipo son muy infrecuentes y de mal pronóstico (94,95). Exhiben el pronóstico menos favorable entre los cuatro subgrupos moleculares. (96,97).

Estos análisis moleculares no solo ofrecen nuevos conocimientos sobre los determinantes moleculares de los diversos tipos de cáncer de endometrio, sino que también proporcionan una puerta de entrada para el uso de la clasificación molecular en combinación con las características histopatológicas en la práctica de la patología habitual.

La introducción del análisis molecular en todos los casos del CE, facilita el cribado del síndrome de Lynch, facilita el diagnóstico prequirúrgico, implica cambios en el manejo terapéutico.

#### 1.2.4 Diagnóstico.

**1.2.4.1 Síntomas clínicos:** el sangrado anómalo en cualquiera de sus formas (Hipermenorrea o menorragia en pacientes pre o perimenopausias y sangrado postmenopáusico) es el principal síntoma del CE. La prevalencia de sangrado genital en pacientes diagnosticadas de CE es del 91%, independiente del estadio al diagnóstico, por el contrario, sólo el 9% de las pacientes con sangrado postmenopáusicas son diagnosticadas de CE.

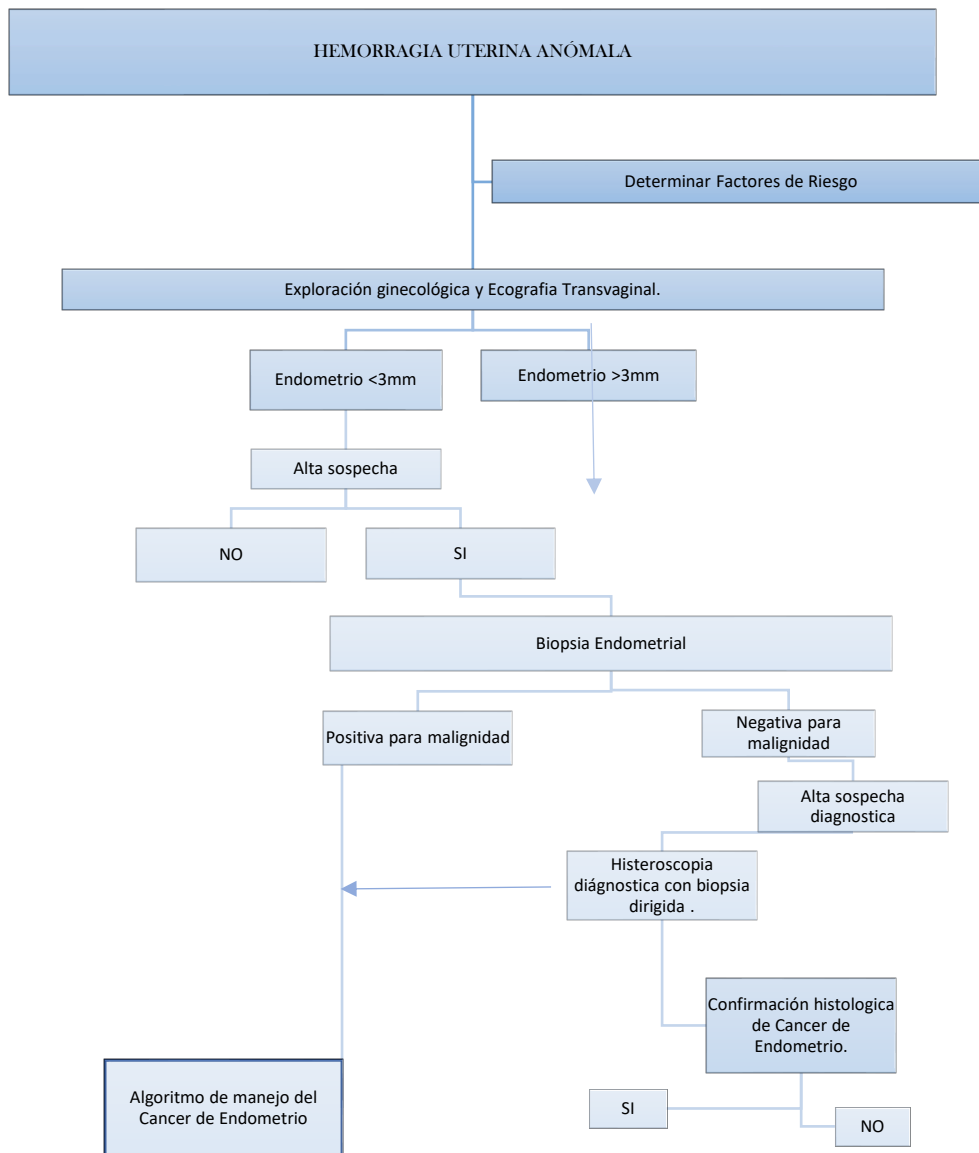
La secreción purulenta, o la evidencia de un piometra puede ser otro de los síntomas. Otros síntomas que las pacientes describen son dolor pélvico, dificultad miccional y dispareunia. En estadios más avanzados se describe una sintomatología abdominal, con distensión, dolor abdominal y cambios en el ritmo intestinal o miccional.

Es tan importante la clínica para el diagnóstico del CE que no está justificado la realización de pruebas invasivas en pacientes asintomática, por lo que la biopsia endometrial solo debe realizarse en presencia de sospecha clínica (98).

No existe un cribado poblacional eficiente y consensuado para el diagnóstico precoz del CE, por lo que es importante en insistir en la consulta en presencia de signos y síntomas de sospecha.

#### 1.2.4.2 PRUEBAS DIAGNÓSTICAS:

Las pruebas más frecuentemente utilizadas para investigar la causa de la hemorragia uterina son la ecografía transvaginal (ETV), la histeroscopia, la biopsia endometrial y lo menos utilizado; el legrado. Actualmente la ETV es la primera prueba para realizar tras un episodio de sangrado, por su capacidad de detectar el engrosamiento endometrial significativo. El diagnóstico definitivo es el histopatológico para lo que se precisa de una biopsia endometrial.



Algoritmo 1 . Procedimiento diagnóstico del CE. (Basada en algoritmo de Oncoguía SEGO 2023)

#### 1.2.4.2.1 Ecografía Transvaginal (ETV):

Ante un síntoma de sospecha se recomienda como primera prueba, la realización de una ETV. Se recomienda medir el grosor endometrial en un corte longitudinal y utilizar un punto de corte de 3 mm en las pacientes postmenopáusicas para indicar la realización de una biopsia endometrial (99).

La apariencia más característica y frecuente del CE, desde el punto de vista ecográfico es el engrosamiento irregular del endometrio, con contenido heterogéneo y bordes mal delimitados. La necrosis y hemorragia tumoral condiciona la aparición de áreas hipo/anecoicas en el seno endometrial. En los casos que infiltra el miometrio, se observa un endometrio ecogénico introduciéndose en el miometrio a modo de digitaciones irregulares, signo de la invasión miometrial. (Figura 14) Otro signo de enfermedad avanzada es la invasión del estroma cervical, donde observaríamos la ocupación del canal endocervical por un material ecogénico e irregular. Otros datos ecográficos que sugieren la existencia de CE es la visualización de una masa polipoide en la cavidad endometrial, rodeada de líquido.



Figura 14. Adenocarcinoma endometrio. Endometrio muy engrosado y pérdida en la unión miometrio-endometrio. (Correspondiente a un caso del presente estudio).

La histeroscopia es una técnica que permite la realización de una biopsia endometrial de forma dirigida, siendo una técnica más sensible que la biopsia a ciegas, pero no con suficientes estudios para realizarla de forma rutinaria (100). De la misma forma que el uso de la Histerosonografía, uso de la ecografía junto con la introducción de Suero salino, puede mejorar el rendimiento de la ETV, mejorando la sensibilidad y mejorando la visualización de la cavidad endometrial (101); aunque en la actualidad es una técnica más utilizada en las pacientes infértiles que en las pacientes afectas de CE. El uso del Doppler es útil para diferenciar la patología benigna endometrial de la maligna en mujeres con sintomatología de sangrado y engrosamiento endometrial (Figura 15) (102).

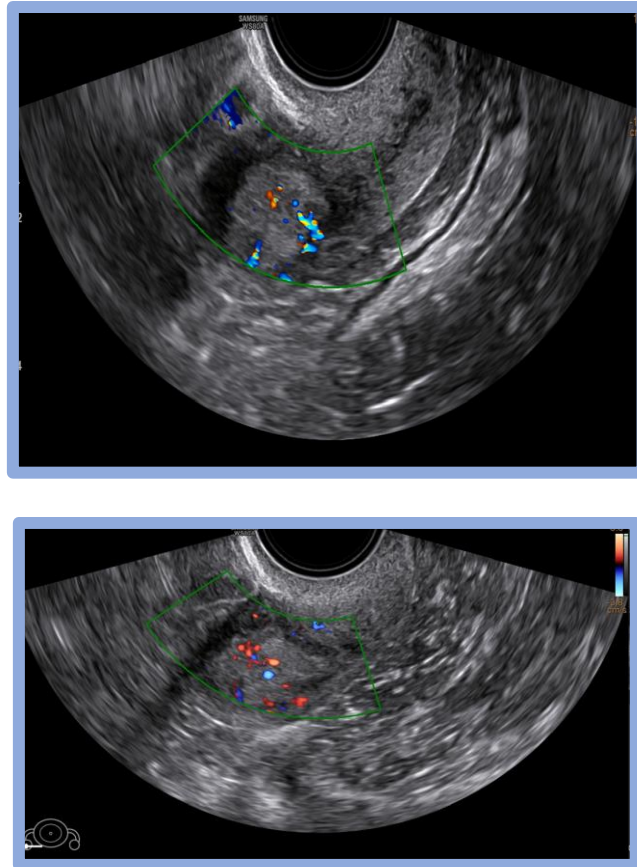


Figura 15. Adenocarcinoma de endometrio. Tumoración en cavidad endometrial heterogénea, con vascularización en su interior con estudio Doppler color. (Correspondiente a un caso del presente estudio).

#### *1.2.4.2.2 BIOPSIA ENDOMETRIAL:*

Se recomienda realizar estudio histológico ante (1) la presencia de clínica y sospecha ecográfica (endometrio engrosado  $>3\text{mm}$ ) o (2) con una clínica persistente y una ecografía de baja sospecha (103).

##### *1.2.4.2.2.1 Aspirado endometrial:*

Actualmente la principal recomendación es la realización de una biopsia mediante dispositivos de aspiración tipo cánula de Cornier de forma ambulatoria. Este tipo de biopsia se asocia a una tasa de falsos negativos cercano al 10%. Casi un 25% se trata de

**41 |** *Análisis del volumen tumoral en resonancia magnética prequirúrgica como factor pronóstico independiente en el cáncer de endometrio.*

una biopsia insuficiente o no diagnóstica y entre un 15-20% las biopsias con resultado de tumores de bajo grado histológico (G1-2) corresponden postoperatoriamente con tumores de alto grado (G3) (104), esto puede ser debido a una muestra insuficiente. Cuando la muestra es suficiente permite realizar el diagnóstico en un 99%.

#### 1.2.4.2.2.2. Histeroscopia:

Consiste en una técnica endoscópica exploratoria, para visualizar canal endocervical y cavidad uterina, que permite detectar patología endometrial focal y realizar biopsia de forma dirigida. Se puede realizar de forma ambulatoria, utilizando histeroscopios de calibre fino. Sin embargo, al ser un método invasivo debe usarse de forma cauta y en pacientes seleccionados en combinación con otros métodos para mejorar su precisión quirúrgica (105).

La ETV en el algoritmo de manejo pasa a ser la prueba de primera elección seguida de la biopsia endometrial que se convertiría en la primera prueba diagnóstica, mientras que la histeroscopia se convertiría en la prueba diagnóstica Gold standard por su capacidad para visualizar la patología endometrial y realizar biopsias dirigidas (105,106).

Cuando la biopsia endometrial no es satisfactoria o es negativa y persiste la clínica, se recomienda realizar un legrado fraccionado o una histeroscopia diagnóstica con biopsia dirigida, teniendo en cuenta que esta prueba tiene una Sensibilidad del 99,2% y una Especificidad del 86,4% en el diagnóstico de CE (107,108). La histeroscopia diagnóstica no es contemplada como primera opción de diagnóstico (109).

#### 1.2.4.2.2.3 Legrado Fraccionado:

Es una técnica diagnóstica que ha pasado a un segundo plano, solo indicado en aquellos casos que la biopsia solo aporte datos inespecíficos o no proporciones tejido suficiente o cuando se precise con objetivo terapéutico (105). Se realiza bajo anestesia general, dilatando en cérvix uterino y extrayendo tejido endometrial mediante raspado con legra. Tiene una sensibilidad similar a las biopsias ambulatorias.

### 1.2.5 Cribado:

El cribado de CE según las recomendaciones de la National Comprehensive Cancer Network (NCCN), dividen en sus guías a las mujeres en función del riesgo, estableciendo unos criterios de seguimiento y actuación (16).

- **Pacientes sin riesgo asociado:** en las pacientes que no tienen factores de riesgo no está indicado realizar ningún tipo de cribado. La prevención radica en la información a estas pacientes de los signos de sospecha por los que deben consultar, principalmente las pacientes postmenopáusicas.
- **Pacientes con riesgo:** en aquellas pacientes con obesidad y enfermedades asociadas al síndrome metabólico (53,54), se ha visto incrementado el riesgo de padecer CE. De la misma forma que aquellas situaciones que implican un exceso de exposición estrogénica. El tamoxifeno (41) en la misma dirección con su efecto agonista estrogénico duplica el riesgo de padecer CE. Aun así, no se ha demostrado que el cribado en este grupo resulte efectivo para reducir la mortalidad. Sólo se recomienda el estudio histológico con biopsia endometrial en caso de sangrado genital anómalo (110).
- **Pacientes con alto riesgo:** En este grupo se incluyen las pacientes con riesgo familiar y genético. Su incidencia en la población varía en función del tipo de mutación presente. Se asocia a un riesgo aumentado de padecer CE de entre 40-60%, con un peor pronóstico asociado a una menor supervivencia global y libre de enfermedad y una presentación en edad más joven (29,32,33).

En estas pacientes se recomienda un cribado anual a partir de los 35 años, que consiste en una ETV y biopsia de endometrio (111), al margen de valorar como en el resto de la población una toma endometrial en presencia de un sangrado genital anómalo. Posteriormente en este tipo de pacientes se recomendaría la realización de una histerectomía con anexectomía bilateral tras completar el deseo genésico, preferiblemente antes de cumplir los 40 años (3,16), individualizando el momento en función del tipo de mutación e historia familiar previa. Posteriormente puede ofrecerse con seguridad tratamiento estrogénico sustitutivo a estas pacientes (108).

## 1.2.6 Estudio prequirúrgico

### 1.2.6.1 Estadificación:

La estadificación del CE es quirúrgica, realizándose según las recomendaciones de la FIGO 2009. Pecorelli (112) basado en los hallazgos quirúrgicos publicó un nuevo sistema de estadificación, incluyendo el estado ganglionar como factor pronóstico (113), recomendando la realización de la linfadenectomía en función del riesgo de afectación. Dicha estadificación permite clasificar el estadio en inicial (I-II) o avanzado (III-IV) una vez realizada la cirugía.

La clasificación de la Union for International Cancer Control Tumor-Nódulos o ganglios linfáticos-Metástasis a distancia (UICC-TNM), usada en el pasado, no es una clasificación que se use de rutina en la práctica habitual, siendo tan solo de utilidad para la estadificación de pacientes inoperables por motivos médicos, permitiendo una estadificación clínica, pero no refleja la extensión de la enfermedad en el 20% de las pacientes.

La clasificación de la FIGO (2018) es la siguiente:

Estadio I: Tumor confinado al cuerpo uterino, a nivel cervical incluye la afectación glandular endocervical, pero sin invasión del estroma cervical.

- IA: No infiltración miometrial o inferior al 50%.
- IB: Infiltración  $\geq 50$  % del miometrio.

Estadio II: tumor que invade el estroma cervical sin extenderse más allá del útero.

Estadio III: extensión local y/o regional del tumor.

- IIIA: tumor que invade la serosa del cuerpo uterino y/o anejos.
- IIIB: afectación vaginal y/o parametrial
- IIIC: metástasis en los ganglios pélvicos y/o paraaórticos.
  - IIIC1: ganglios pélvicos positivos.
  - IIIC2: ganglios paraaórticos positivos con o sin ganglios pélvicos

Estadio IV: tumor que invade la mucosa de vejiga y/o recto, y/o metástasis a distancia.

- IVA: tumor que invade la mucosa vesical y/o rectal.
- IVB: metástasis a distancia, incluidas metástasis intraabdominales y/o ganglios inguinales.

#### 1.2.6.2 Estudio preoperatorio y de extensión: (Tabla 4)

Es esencial orientar la extensión de la enfermedad, para planificar la radicalidad de la cirugía, siendo objetivo principal del estudio preoperatorio. El estudio prequirúrgico debe incluir una historia clínica detallada incluyendo estado basal de la paciente, comorbilidades y antecedentes familiares. Basándonos en los factores de riesgo conocidos de recidiva y mal pronóstico, se realizará un estudio analítico con el marcador CA 125 (no útil en el diagnóstico, pero sí, en el seguimiento y la recidiva) (105); el grado y el tipo histológico, recogido en la biopsia. Por último, una herramienta fundamental la constituyen la exploración clínica y el estudio de imagen mediante RMN, para informarnos de la invasión miometrial, afectación ganglionar y/o extrauterina. La Tomografía Axial Computarizada (TAC), será solicitado en caso de sospecha de enfermedad avanzada o tipo histológico desfavorable. El uso de la tomografía por emisión de positrones (PET-TAC) no se recomienda como se recomienda de rutina, solo en caso específicos, así como en la recaída.

Tabla 4. Valoración y estudio de extensión preoperatorio

<b>Anamnesis</b>	Identificación de factores de riesgo, estado general de la paciente y comorbilidades de la paciente.
<b>Exploración física</b>	Exploración general y ginecológica. Valoración vía abordaje.
<b>Estudio preanestésico</b>	Rayos X tórax y electrocardiograma con analítica completa.
<b>Ecografía ginecológica</b>	Permite la estadificación local: valorando el tamaño uterino y tumoral, infiltración miometrial, del estroma cervical y la patología anexial.
<b>RMN abdomino-pélvica</b>	Permite la estadificación loco-regional:

	infiltración miometrial, del estroma cervical y la patología anexial y extrauterina. El estudio debe alcanzar vasos renales para valoración completa del retroperitoneo, permitiendo valorar variantes vasculares de interés quirúrgico.
<b>TAC toraco-abdomino-pélvico</b>	Valoración de la enfermedad extrauterina: afectación ovárica, ganglionar, peritoneal o metastásica. Obligatorio el uso del contraste.

### 1.2.6.3 Grupos de riesgo Preoperatorio:

Según la extensión del tumor, el tipo histológico y grado tumoral, así como las características moleculares recientemente incorporadas se definen los grupos preoperatorios. Esta clasificación podrá corresponder o no con los grupos de riesgo definitivo, definidos por el estudio histopatológico.

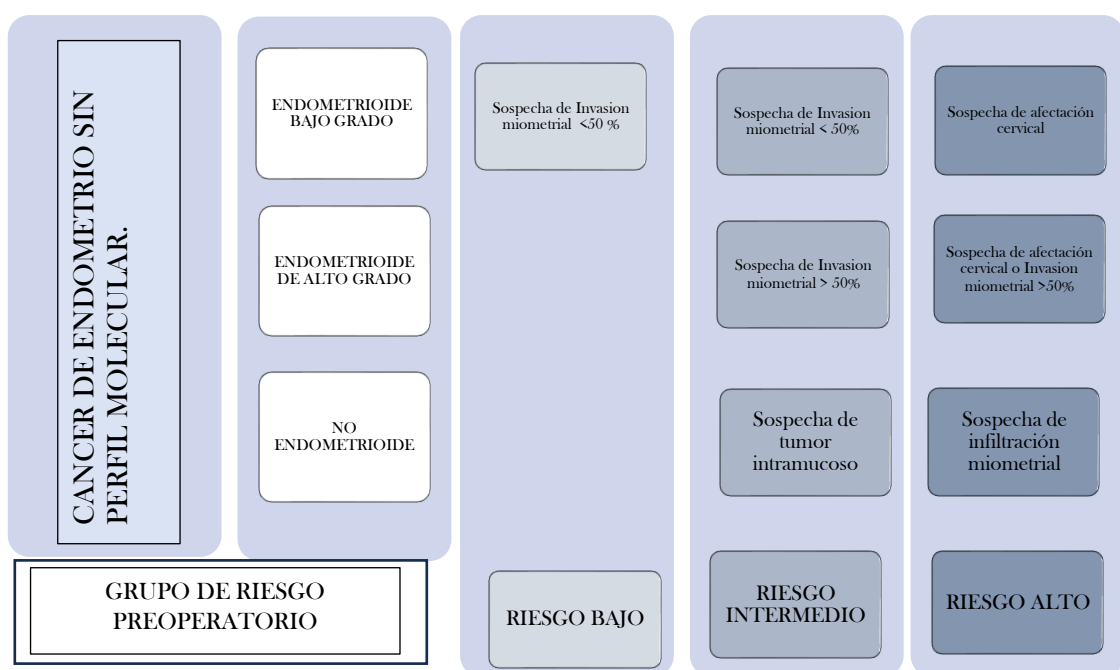


Figura 16. Grupos de riesgo preoperatorio. Basada en la Oncoguía SEGO Cáncer de Endometrio 2023

#### 1.2.6.4 Resonancia Magnética Nuclear:

La RMN es considerado por el colegio Americano de Radiología la prueba de imagen más exacta para valorar la extensión loco-regional del CE. Proporciona una visión excelente de la propia tumoración, así como la relación con útero y órganos adyacentes (105). Solo en mujeres con contraindicación absoluta de RMN estaría indicado la realización de un TAC toraco-abdominal de rutina junto con la ETV en el estudio de extensión.

Para el estudio se recomienda el uso de secuencias T2, de alta resolución en los 3 planos y estudio dinámico con contraste. Secuencias de difusión para valoración tumoral, ganglionar y peritoneal, con correlación con planos morfológicos. Y por último y una aplicación en fase experimentación el uso de la volumetría tumoral para determinar con precisión el tamaño tumoral. El estudio debe alcanzar vasos renales para valoración completa del retroperitoneo, permitiendo valorar variantes vasculares de interés quirúrgico

En los estadios iniciales del CE, con histología de bajo grado, el uso de la RMN o de ETV se utilizarán en función de la disponibilidad en cada centro(99) (102). La ecografía ginecológica no permite la valoración ganglionar (99) y parece ser una prueba observador-dependiente, variando su sensibilidad en relación con la experiencia del ecografista (114). Por otro lado, la RMN tiene una elevada concordancia inter-observador y permite descartar la afectación ganglionar.

#### 1.2.7 Tratamiento estándar del Cáncer de Endometrio.

El tratamiento del CE se basa en dos pilares básicos: la cirugía y el tratamiento adyuvante. La cirugía es el tratamiento de elección, si es cierto que en ciertas situaciones como en mujeres pluripatológicas o de edad avanzada, enfermedad avanzada es necesario la combinación de otro tipo de tratamiento.

### 1.2.7.1 Tratamiento quirúrgico:

#### 1.2.7.1.1 Histerectomía y doble anexectomía:

El tratamiento quirúrgico estándar del CE incluye la histerectomía total con doble anexectomía, la histerectomía radical no está indicada de rutina en los estadios II y solo estaría indicada con el objetivo de conseguir márgenes libres (118,119). Sólo se contemplara la opción de preservación ovárica en pacientes < de 45 años, con CE endometriode, de bajo grado en estadios IA, en ausencia de mutación BRCA o Síndrome de Lynch.

#### 1.2.7.1.2 Linfadenectomía pélvica (LP) y Para aórtica (LPA):

Es importante conocer el estado ganglionar de las pacientes con CE para determinar el riesgo de riesgo de recaída y supervivencia (117,118), dado que la afectación ganglionar condiciona el tratamiento adyuvante. Debido a los efectos adversos asociados, estos procedimientos deben reservarse para las pacientes con riesgo de afectación ganglionar, ya que carece de valor terapéutico por sí misma en los estadios iniciales (119).

Actualmente existe mucho debate en el impacto de la LP y LPA en la supervivencia, con el objetivo de evaluarlo están en marcha dos ensayos clínicos (120,121), al igual que continúa en debate la utilidad de la realización de la LPA en pacientes sin afectación pélvica, ya que la tasa de afectación en ausencia de enfermedad ganglionar pélvica es muy baja cercana al 1-3% (122,123) . Con la evidencia actual disponible, la linfadenectomía sistemática en estadios iniciales debe realizarse con fines exclusivamente de estadificación. Desde la aplicación en la práctica habitual de la Biopsia selectiva del Ganglio Centinela (BSGC), con la ultraestadificación del ganglio centinela con resultado negativo, la enfermedad aortica aislada baja aún más al 1% o incluso indetectable en los últimos ensayos (127,128).Anatómicamente en los casos seleccionados es necesario llegar hasta la vena renal izquierda por la incidencia de afectación supramesentérica de las pacientes con enfermedad ganglionar aortica (122,126).

En cuanto los estadios avanzados, en los estadios III, existen estudios retrospectivos donde la LPA podría tener impacto en la supervivencia (127,128). En los estadios IV sin

embargo no existe esa evidencia sobre la supervivencia, y solo se recomienda con fines de citoreducción (122,126).

### 1.2.7.1.3 Tratamiento quirúrgico según el grupo preoperatorio:

A partir del estudio preoperatorio, en función de sus características intrínsecas, los tumores se clasificarán en diferentes grupos de riesgo (Figura 21), para los cuales se adaptará la cirugía (Figura 22). Introduciendo en la práctica habitual la técnica de la BSGC. (105).

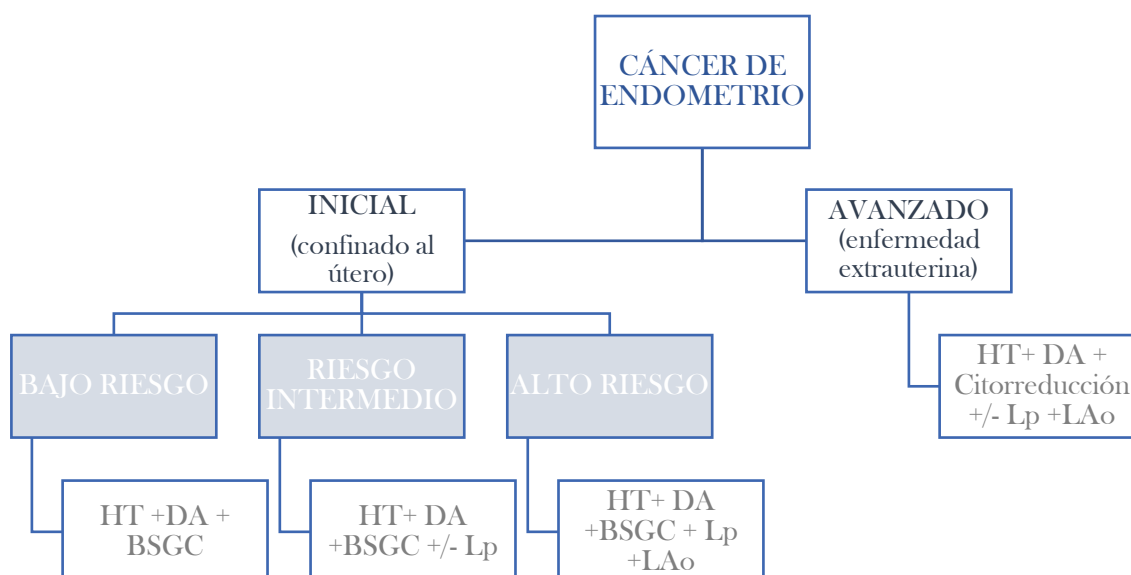


Figura 17. Tratamiento propuesto en función del grupo de riesgo. HT: histerectomía. DA: Doble Anexectomía. BSGC: biopsia selectiva ganglio centinela. Lp Linfadenectomía Pélvica. LAo Linfadenectomía Paraortica (Basada en Oncoguía SEGO cáncer de Endometrio 2023.)

En función de las pruebas preoperatorias se clasificarán en:

- **Riesgo Bajo:** Se recomienda histerectomía con anexectomía bilateral y BSGC, principalmente en tumores mayores a 2cm. No se recomienda ningún otro

estudio ganglionar adicional en el caso de que no sea posible técnicamente la BSGC.

- **Riesgo intermedio:** Se recomienda histerectomía con anexectomía bilateral y BSGC o estudio ganglionar convencional con LP si no fuera posible la BSGC. Es necesario el drenaje bilateral y en su defecto estudio de ganglionar de esa hemipelvis realizando LP. Se realizará LPA en los casos de enfermedad ganglionar pélvica.
- **Riesgo alto:** Se recomienda histerectomía con anexectomía bilateral y BSGC junto con estudio ganglionar convencional con LP y LPA. En el caso de un ganglio pélvico positivo intraquirúrgico, no es preciso el estudio completo de territorio ganglionar pélvico, sólo un debulking ganglionar.
- **AVANZADO:** Se recomienda histerectomía con anexectomía bilateral y citoreducción con LP y LPA opcional. En estos pacientes la citoreducción quirúrgica óptima tiene efectos en el aumento de la supervivencia e intervalo libre de enfermedad.(129,130)

#### 1.2.7.2 Tratamiento adyuvante:

Tras la reciente incorporación del estudio molecular y los resultados de los últimos ensayos clínicos (131-133), en la Oncoguía publicada en el año 2023, se han modificado los grupos de riesgo y con ello la terapia adyuvante indicada.

##### 1.2.7.2.1 Factores pronósticos: grupos de riesgo de recaída.

Tras la cirugía de estadificación o citoreducción, con el resultado anatomopatológico definitivo se clasificará a la paciente en un determinado grupo de riesgo de recaída, que condicionará el tratamiento adyuvante. Estos grupos se basan en factores pronósticos conocidos del CE y modificados recientemente por la European Society of Gynecology Oncology (ESGO) (3). Son factores de intermedio o alto riesgo:

- Afectación ganglionar
- Grado histológico: Alto grado o histología no endometriode.
- LVSI

- Tamaño tumoral >2 cm.
- Patrón molecular: p53 abn.
- Edad: mayor o igual a 60 años.

Los grupos de recaída se usarán tras la estadificación quirúrgica y con los resultados histológicos definitivos.

Tabla 5. Clasificación de riesgo de recaída postquirúrgico.

<b>RIESGO BAJO</b>	Estadio IA endometriode, bajo grado + ILV negativa o focal.
<b>RIESGO INTERMEDIO</b>	-Estadio IB endometriode, bajo grado, ILV negativa o focal. -Estadio IA endometriode, alto grado, ILV negativa o focal. -Estadio IA no endometriode sin invasión miometrial.
<b>RIESGO INTERMEDIOALTO</b>	-Estadio I endometriode con ILV extensa. -Estadio IB endometriode alto grado. -Estadio II.
<b>RIESGO ALTO</b>	-Estadio III-IVA sin enfermedad residual. -Estadio I-IVA no endometriode con invasión miometrial y sin enfermedad residual.
<b>AVANZADOS</b>	-Estadio III-IVA con enfermedad residual. -Estadio IVB.

#### 1.2.7.2.2 TRATAMIENTO ADYUVANTE SEGÚN LOS GRUPOS DE RIESGO POSTQUIRURGICOS:

Para la planificación del tratamiento adyuvante se rige la clasificación actual postratamiento:

- **Grupo de riesgo bajo:** Según los estudios publicados en el PORTEC 2, estas pacientes no se benefician de adyuvancia (131).
- **Grupo riesgo intermedio:** Se recomienda tratamiento con braquiterapia (BT) exclusiva. Las pacientes menores de 60 años pueden evitar la adyuvancia.
- **Grupo de riesgo intermedio alto:** Tras la actualización del PORTEC 2 estas pacientes se benefician del tratamiento con BT exclusiva (134). Se recomienda el uso de Radioterapia Externa (RTE) en pacientes con LVSI extensa (135). La Quimioterapia (QT) estaría indicado como adyuvancia en estadios de alto grado y LVSI extenso (136).
- **Grupo de riesgo alto:** Las pacientes estadio I-II no obtienen beneficio en la supervivencia global con quimio radioterapia (QTRT) frente RTE. Si por el contrario se encontró beneficio en las pacientes en estadio III o con histología serosa (136). El tratamiento secuencial de RTE-QT y QT secuencial redujo las recidivas pélvicas y paraaórticos frente a la QT exclusiva, pero no modifico la supervivencia global.(137) Destacan en los resultados del PORTEC-3 los buenos resultados de las pacientes con P53 mutado.

#### 1.2.7.2.3 Hormonoterapia:

Solo estaría indicado en las pacientes con receptores positivos inoperables o que no deseen cirugía. En estos casos los gestágenos o los inhibidores de la aromatasa son la opción de tratamiento. No se usa como tratamiento adyuvante tras la cirugía.

### 1.2.8 Seguimiento:

El objetivo es la detección temprana de la enfermedad recurrente y la valoración de complicaciones tras los tratamientos realizados. La mayoría de las recaídas ocurren los tres primeros años, siendo las más frecuentes las recaídas pélvicas en cúpula vaginal. El seguimiento debe basarse en la monitorización de síntomas clínicos y en la exploración física, ya que el 75% de las recidivas son sintomáticas (138), y el estudio TOTEM así lo corrobora. El uso rutinario de pruebas de imagen y el marcador CA 125, se individualizará en los estadios de alto riesgo.

### 1.3 Antecedentes del tema:

Uno de los aspectos más importantes en el manejo correcto de las pacientes con CE es una adecuada valoración prequirúrgica. Tanto la ecografía ginecológica como la RMN son pruebas avaladas para el estudio preoperatorio del CE.

El tamaño del tumor es uno de los factores que determinan el estadio tumoral de la enfermedad en algunos cánceres ginecológicos, como el cáncer de cérvix o de mama, pero no es el caso del CE (139). En el CE el tamaño tumoral y por ende el volumen a pesar de ser considerado un factor pronóstico para el riesgo de recaída por las guías clínicas, no ha sido introducido en la práctica habitual como parámetro valorable en el estudio prequirúrgico ni se ha analizado su papel como factor pronóstico independiente.

En la última década existen numerosos trabajos publicados sobre el papel de la RMN en la valoración prequirúrgica del CE, valorando principalmente la profundidad de invasión miometrial y la extensión locorregional necesarias para la clasificación FIGO prequirúrgica.

El volumen como factor pronóstico en el CE fue estudiado por el grupo de trabajo de Y. Todo *et al* (140) con un gran número de casos. Y. Todo fue uno de los primeros en utilizar la fórmula Elipse para este propósito y fueron los primeros en sugerir que la agresividad del CE aumentaba a medida que aumentaba el volumen tumoral (140) y los precursores para todos los estudios ulteriores en relación con el volumen tumoral. Pero con este estudio no se obtuvieron valores de consenso como punto de corte debido a la inconsistencia de la medición de volumen y a que la variabilidad inter-parametro se

**53** | *Análisis del volumen tumoral en resonancia magnética prequirúrgica como factor pronóstico independiente en el cáncer de endometrio.*

consideró demasiado alta. Basados en la fórmula de la elipse recientemente, PJ Coronado *et al* (141), publicaron su análisis sobre el volumen tumoral como factor pronóstico independiente basado en una población española con características basales muy similares a nuestras pacientes. Ambos demostraron que el volumen tumoral es un factor pronóstico independiente, pero mientras Todo estableció un índice de volumen tumoral  $\geq 36\text{cm}^3$ , utilizando la fórmula de elipse; como factor pronóstico para predecir la supervivencia libre de recurrencia y global, el grupo de trabajo liderado por PJ Coronado indicó un índice  $\geq 10\text{ cm}^3$  para clasificar el grupo de alto riesgo asociado con mal pronóstico en relación con la supervivencia y la recurrencia. PJ Coronado atribuyó las diferencias en el punto de corte al método diferente para medir la cavidad endometrial. Pero esta diferencia, analizando el método de medición en común también puede deberse al método de cálculo por diámetros utilizado por ambos autores, que se asocia con una alta variabilidad inter-observadora (140, 142).

Otros grupos de trabajos basados en el diámetro tumoral han publicado sus resultados; P Lavaud analizó 104 pacientes con CE en estadio I, concluyendo que los tumores mayores de 24 mm deben considerarse tumores de riesgo elevado para recidiva, independientemente del grado histológico. Otros, sin establecer punto de corte analizan el papel del volumen tumoral. Stephanie Nougaret concluye que un volumen tumoral mayor o igual al 25% del volumen del útero se asocia con tumores grado 3 y afectación del espacio linfovascular con una muestra de 70 pacientes con CE.

El diámetro, clásicamente utilizado para la medición tumoral (143), no siempre puede describir con precisión el tamaño exacto de un tumor irregular (144), pudiendo sobrestimar el tamaño del tumor ya que los tumores a menudo no son esféricos. Algunos estudios previos han demostrado que el volumen basado en mediciones computarizadas es más reproducible que el volumen basado en diámetros(142).

Otros autores analizaron otros parámetros de la RMN como factores pronósticos en el CE; Stefan Felix Thieme analizó el rendimiento de las imágenes ponderadas por difusión, las imágenes con contraste dinámico y los análisis volumétricos para valorar la invasión miometrial con resultados favorables (145). Sigmund Ytre-Hauge analizaron a parte del diámetro tumoral, la composición tumoral en la resonancia de 180 pacientes con CE. Concluyeron que la textura tumoral predice de forma independiente la profundidad de la invasión miometrial, el subtipo histológico de alto riesgo y la

supervivencia global, considerándolos por lo tanto biomarcadores en la evaluación de riesgo preoperatorio (146).

De los resultados de los trabajos publicados y de la evidencia sobre la medición tumoral surge la necesidad de una herramienta que permita una medición automatizada del volumen, que disminuya la variabilidad y que sea más acorde con la morfología tumoral.

## 2.- HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

### 2.1. Hipótesis:

El volumen tumoral, calculado de forma prequirúrgica mediante la RMN, es un factor pronóstico independiente.

### 2.2. Objetivos Principales:

- Evaluar el papel del volumen tumoral como factor pronóstico independiente en la estadificación preoperatoria en la CE.
- Validación de la técnica ROI (región de interés) para el cálculo del volumen tumoral en la RMN en pacientes con CE.

### 2.3. Objetivos secundarios:

- Evaluar el volumen del tumor en la RMN como herramienta prequirúrgica en pacientes con CE.
- Analizar las características basales de las pacientes afectas de CE en el área sanitaria del Hospital Juan Ramón Jiménez.
- Obtener puntos de corte de volumen tumoral, para aplicar en la predicción de las principales variables tumorales postquirúrgicas
- Diseñar un algoritmo prequirúrgico basado en volumen tumoral para la identificación de pacientes de bajo riesgo para la afectación ganglionar.
- Analizar la concordancia de la estadificación prequirúrgica y los hallazgos histológicos definitivos en nuestra población afecta de CE.

## 3.- MATERIAL Y METODOS:

### 3.1 Ámbito de estudio:

Estudio realizado en el Servicio de Ginecología y Obstetricia del Hospital Juan Ramón Jiménez (Huelva, España) bajo el título “Análisis del volumen tumoral en la RMN prequirúrgica como factor pronóstico independiente en el cáncer de endometrio”. La presente tesis está constituida una cohorte de pacientes con CE diagnosticadas y manejadas por la Unidad de Oncología Ginecológica del mismo centro entre enero de 2016 y diciembre de 2021.

### 3.2. Diseño del estudio

Estudio observacional analítico de cohorte retrospectiva.

### 3.3 Población de estudio:

Para el cálculo del tamaño muestral, se realizó una estimación para lograr una precisión del 3% utilizando un intervalo de confianza normal asintótico con corrección para poblaciones finitas al 95% bilateral, suponiendo que la proporción esperada de muerte es del 10% con el tamaño total de la población, sería necesario incluir 127 participantes en el estudio.

Un total de 194 pacientes fueron diagnosticadas de CE durante el periodo de estudio. Las pacientes fueron reclutadas retrospectiva y consecutivamente. Se realizó un análisis preliminar descriptivo donde se incluyó toda la población diagnosticada de CE, pero para estudio analítico posterior objeto de la tesis los criterios de exclusión e inclusión fueron los siguientes:

#### 3.3.1 Criterios de inclusión:

- Pacientes con CE tipo Endometrioides confirmado por la pieza quirúrgica.

- Pacientes con CE que se les realizó RMN preoperatoria.
- Pacientes con CE con tratamiento quirúrgico.

### 3.3.2 Criterios de exclusión:

- Pacientes sin RMN preoperatoria.
- Pacientes con CE tipo no endometriode.
- Pacientes con RMN de mala calidad, tumor no visible, miomas o patología uterina concomitante que impidan la correcta valoración.
- Pacientes que no realizaron tratamiento quirúrgico por mal estado basal.

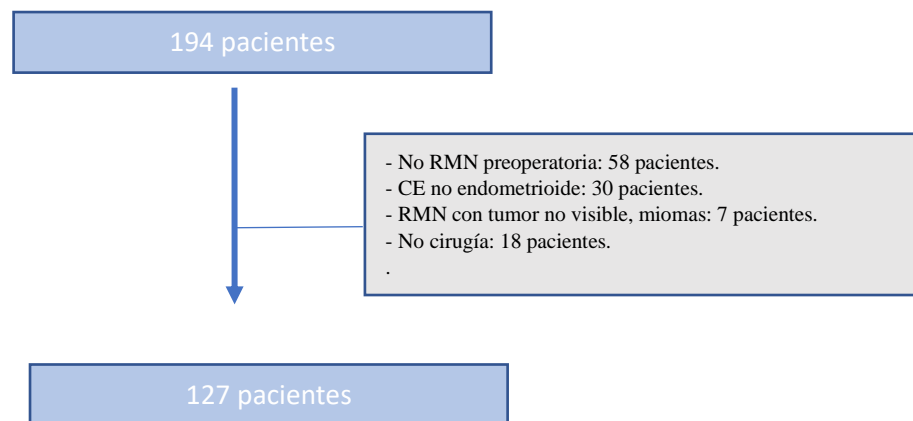


Figura 16. Población de estudio.

## 3.4 Protocolo de actuación.

En el Hospital Juan Ramón Jiménez de Huelva, el protocolo diagnóstico en las pacientes con sangrado uterino anómalo es el que se explica en el algoritmo 1. Si se visualiza un endometrio atrófico o regular en las pacientes premenopáusicas, no se realiza estudio anatomopatológico, informando a las pacientes la necesidad de consultar si nuevo episodio de sangrado. En el caso de un endometrio  $>3\text{mm}$  o irregular se realiza un estudio mediante biopsia ambulatoria. Cuando el estudio histopatológico de la biopsia confirma el resultado de CE, se realiza un estudio de extensión y en función de la RMN y

la biopsia se clasifica en el grupo de riesgo y se adecua el tratamiento quirúrgico. (Figura 16 y 17).

El grupo de pacientes con confirmación anatomopatológica de CE, se realiza mediante RMN un estudio locorregional del tumor, y el TAC se solicita en aquellos con enfermedad avanzada o histología no endometrioide. En las biopsias preoperatorias se especifica si es posible el LVSI, el grado de diferenciación tumoral, tipo histológico.

Las piezas quirúrgicas son enviados al Servicio de Anatomía Patológica para su análisis anatomopatológico. El estudio de la invasión miometrial se realiza de forma diferida. La estadificación basada en la clasificación FIGO y su posterior clasificación del riesgo de recurrencia (Tabla 5) es lo que determina su tratamiento adyuvante. El planteamiento quirúrgico y su posterior tratamiento médico es consensuado en el comité de tumores ginecológicos con reunión semanal del Hospital Juan Ramón Jiménez.

#### 3.4.1 Protocolo de imagen de la RMN:

En todas las pacientes se realizó RM en equipos con campo magnético de 1.5 Tesla (Philips Intera o GE Healthcare). La preparación consistió en ayuno (4-6 horas) y administración de 20 mg de butilbromuro de escopolamina (Buscapina) por vía intravenosa o intramuscular, en ausencia de contraindicación. Tras posicionamiento en decúbito supino se usó en todos los casos bobina de cuerpo (*body coil*) posicionada en pelvis, con cobertura completa de la misma.

El protocolo de estudio incluyó en todos los casos secuencias potenciadas en T2 (turbo spin eco) en los tres planos ortogonales, con corrección oblicua de los planos axiales y coronales para adquisición perpendicular y paralela al eje mayor del cuerpo uterino a criterio del explorador, con grosor de corte no superior a 3-4 mm en al menos uno de los planos. La matriz empleada fue 256 x 256 y FOV 24 - 28 cm. También en todos los casos se adquirió secuencia de difusión (eco-planar) en el plano axial con valores de b de 0, 50 y 600 sec/mm<sup>2</sup>, con posterior obtención de mapa del coeficiente aparente de difusión (ADC). En la mayor parte de los estudios se realizó estudio del retroperitoneo mediante secuencia axial potenciada en T1 adquirida en modo FFE (fast field echo) para valoración de la presencia de adenopatías o ureterohidronefrosis.

A criterio del radiólogo se emplearon opcionalmente secuencias postcontraste. El contraste empleado en estos casos fue indistintamente gadobutrol (Gadovist) o ácido gadotérico (Dotarem) a dosis estándar según indicación en ficha técnica. Tras su administración la secuencia adquirida en la mayor parte de los casos consistió en estudio dinámico multifásico con secuencia T1 eco de gradiente con saturación de la grasa y grosor de corte de 2-3 mm. Las adquisiciones se realizaron precontraste y a los 40, 120 y 180 segundos. En la menor parte de los casos se realizaron secuencias potenciadas en T1 (turbo spin eco) con saturación de la grasa en planos ortogonales a criterio del radiólogo, con adquisiciones en torno a 120 - 180 segundos postcontraste.

En algunos casos se incluyó adicionalmente en el protocolo de estudio secuencias axiales turbo spin eco potenciadas en T1 o en T2 con saturación de la grasa (secuencias consideradas no imprescindibles para el estadio de neoplasia endometrial). Las imágenes fueron almacenadas en PACS y posteriormente visualizadas y analizadas empleando software estándar (Carestream Vue Pacs).

Como herramienta adicional a la práctica habitual y con objeto de estudio de la tesis doctoral, se realizó un cálculo del volumen tumoral en las RMN realizadas previamente para el estudio preoperatorio mediante tres vías de evaluación:

1.Volumetría tumoral mediante contorno manual de las lesiones, dibujando un **ROI** (región de interés) a mano alzada en el que la neoplasia mostró el mayor tamaño utilizando T2W con el cálculo del volumen por el software estándar (herramienta LiveWire, Carestream o Phillips VUE PACS). (Figura 24)



Figura 17. Volumetría tumoral mediante contorno manual ROI

2. Cálculo del volumen aplicando la **fórmula de la elipse** (Longitudinal x Transversal x Anteroposterior x  $(\pi/3)$ ) con los tres diámetros tomando como referencia el diámetro mayor. (Figura 25)

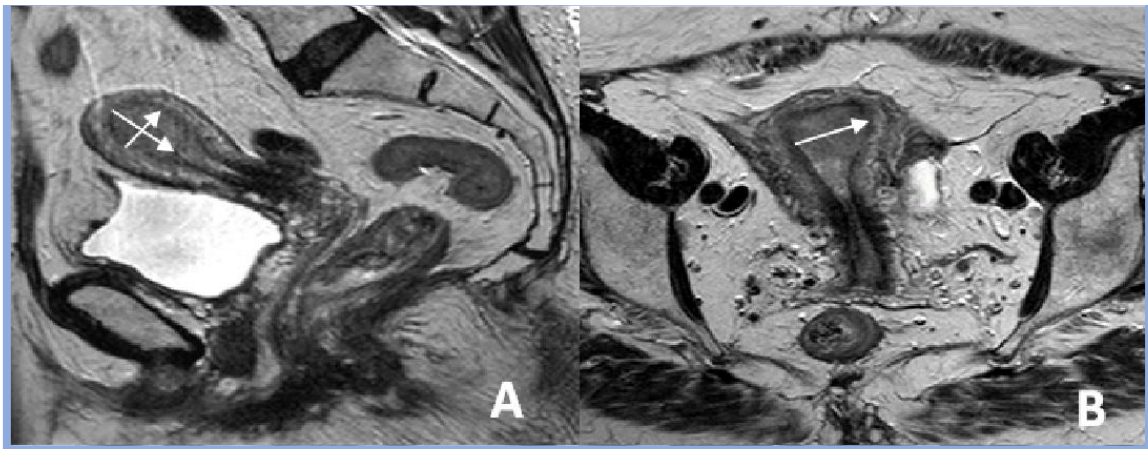


Figura 18. Volumetría tumoral mediante formula elipsoide. 20A. Máximo diámetro tumoral en el eje longitudinal y anteroposterior en el corte sagital en T2. 20B. Máximo diámetro tumoral en el eje transversal en el corte coronal en T2.

3. Cálculo del volumen mediante la **RATIO** relación volumen neoplasia/volumen uterino (N/U), utilizando la fórmula de la elipse. Para ello los diámetros máximos del tumor y del útero se midieron calculando en su eje máximo, los tres diámetros (Figura 26)

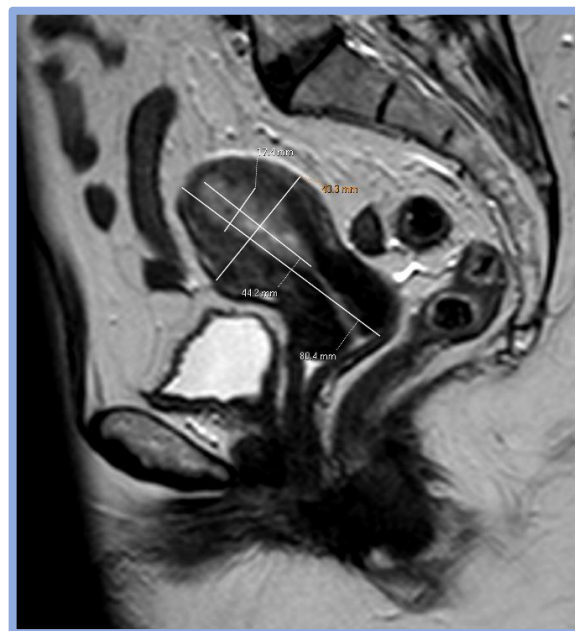


Figura 19. Volumetría tumoral mediante RATIO relación neoplasia/volumen uterino.

### 3.5 Variables de estudio.

- Datos demográficos: Edad, IMC, estado menopáusico, paridad.
- Factores de riesgo: Hipertensión, Diabetes, Obesidad y Antecedentes familiares de CE y Cáncer de mama. No se recogieron SOP, Tamoxifeno y THS por no venir recogido correctamente en la historia clínica electrónica.
- Presentación clínica: hemorragia uterina anómala u otro tipo de clínica.
- Método diagnóstico: Aspirado Endometrial, Histeroscopia o Legrado fraccionado.
- Datos de la biopsia diagnóstica: Fecha, Subtipo Histológico (Endometrioide, células claras, seroso, indiferenciado y mixto) y Grado de diferenciación.
- Marcadores tumorales: Ca 125.
- Variables RMN Preoperatoria: Fecha de RMN, Volumen Tumoral (Elipse, Ratio y ROI), Invasión Miometrial (mayor o menor del 50%), invasión estroma cervical, invasión Serosa y estadificación subjetiva.
- Tratamiento quirúrgico: Fecha de cirugía, Tipo de Cirugía (Histerectomía y Doble Anexectomía, Linfadenectomía pélvica y Para-Aórtica) y complicaciones.
- Datos histopatológicos definitivos: Grado tumoral, LVSI, invasión miometrial, invasión estroma cervical, afectación de la serosa, afectación tercio inferior del útero, afectación ganglionar pélvica, afectación ganglionar aortica y estadio final.
- Tratamiento adyuvante: QT, RTE, BT y Hormonoterapia.
- Seguimiento: fecha de último contacto, recurrencia (fecha, localización y tratamiento), tiempo de seguimiento, estado de la paciente al final del seguimiento (muerte por enfermedad, Libre de enfermedad, viva con enfermedad estable o progresión, muerte por otra causa)

### 3.6 Procedimiento de recogida de datos:

La recogida de datos se realizó a través de la historia clínica electrónica. Se elaboró una base de datos anonimizada con un código para cada paciente. Se analizaron las imágenes de la RMN para el cálculo del volumen tumoral y del resto de variables de RMN.

## 3.7 Análisis estadístico:

Se utilizó el programa estadístico SPSS, versión 24.0.(SPSS Inc., Chicago, IL, USA).

### 3.7.1 Estadística descriptiva:

Inicialmente se realizó un análisis descriptivo de toda la población de estudio, donde para las variables cuantitativas se describieron datos expresado mediante la media y desviación estándar (DE), o mediana y rango para datos no distribuidos normalmente, mientras que las frecuencias y porcentajes se utilizaron para variables cualitativas.

### 3.7.2 Estadística analítica:

La normalidad se evaluó mediante la prueba de Kolmogorov-Smirnov. Las comparaciones entre variables categóricas se analizaron mediante la prueba de Chi-cuadrado. Para las variables continuas, las comparaciones se realizaron mediante la prueba U de Mann-Whitney o Kruskal-Wallis, según correspondiera. Para comparaciones múltiples, se aplicó la corrección de Bonferroni. Las comparaciones longitudinales se realizaron a través de la prueba de Wilcoxon.

En el análisis del volumen tumoral como herramienta preoperatoria, se realizaron análisis de la característica operativa del receptor (ROC) para evaluar el valor de corte óptimo y la precisión diagnóstica del volumen tumoral para determinar la invasión miometrial profunda, la invasión de la serosa de la invasión del estroma cervical y las metástasis en los ganglios linfáticos. Las ROC también se utilizaron para establecer un punto de corte predictivo del CA 125.

Posteriormente para estimar la concordancia de exactitud diagnóstica de la RMN tanto en la estadificación FIGO y analizar la variabilidad entre los tres parámetros de imagen para el cálculo del volumen tumoral; se utilizó la estadística kappa de Cohen, de modo que  $\kappa=0.01-0.20$  (leve),  $\kappa=0.21-0.40$  (regular),  $\kappa=0.41-0.60$  (moderado),  $\kappa=0.61-0.80$  (sustancial) y  $\kappa\geq 0.81$  (casi perfecto) (Landis & Koch, 1977).

Para nuestro objetivo de determinar el volumen tumoral como factor pronóstico independiente se realizó un análisis de regresión logística para estudiar los factores que determinan tanto la supervivencia y la recurrencia, como la afectación ganglionar. Para ello se realizó un estudio multivariante utilizando el modelo de regresión logística binaria,

introduciendo sólo aquellos factores estadísticamente significativos. Se calcularon los odds ratio (OR) y los intervalos de confianza (IC). En todos los casos, se requirió significación estadística de 5% ( $p < 0,05$ ).

Se utilizó el método de Kaplan-Meier para estimar la recurrencia y la distribución de la supervivencia en función del volumen tumoral mediante el punto de corte elegido. En todos los casos, se requirió una significación estadística de 5% ( $p < 0,05$ ).

Para el cálculo de la sensibilidad y la especificidad de la RMN se consideró el examen postoperatorio histopatológico como el estándar de oro.

### 3.8 Aspectos éticos:

El proyecto de investigación de esta tesis fue revisado y aprobado por el Comité de Ética de Investigación Provincial de Huelva (CEI-H) con código de identificación 2534-N-21. (Anexo 1). Este estudio se rige bajo los principios éticos de la Declaración de Helsinki en las pautas de investigación humana. Se aseguró la confidencialidad de los datos bajo las directrices de la Ley Orgánica 3/2018, del 5 de diciembre, de protección de datos y el anonimato de las pacientes, así como la confidencialidad de todo el estudio.

## 4. RESULTADOS

### 4.1 Población diana de estudio:

#### 4.1.1 Características de la muestra

Se identificaron un total de 194 pacientes con CE durante el período de estudio, con un seguimiento medio de 66 meses. La media de edad fue de 63,73 años (rango 28-91).

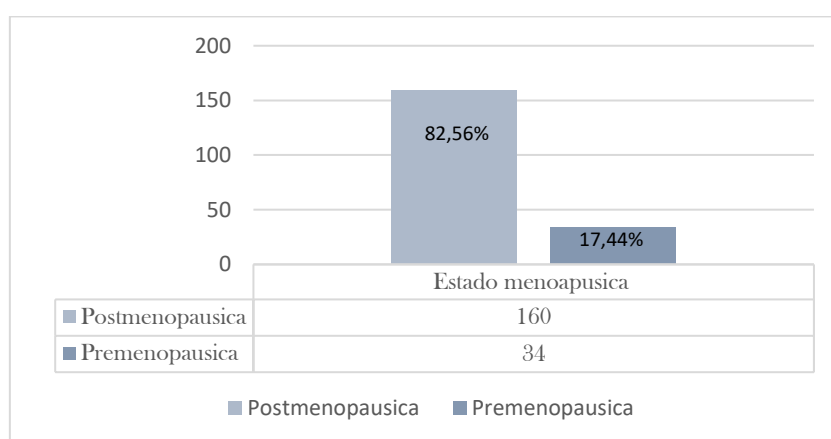


Figura 20 . Estado menopáusico de la población de CE

El 82,56% de las pacientes eran postmenopáusicas y la edad media de la menopausia fue de  $50,29 \pm 3,82$ . Respecto a los antecedentes personales el 10 (5,2%) presentaban historia de cáncer de mama y 16 (8,3%) pacientes del total tenían antecedente familiar de CE. El 72,16% de las pacientes, 140, tenían enfermedades de riesgo cardiovascular (Hipertensión, Diabetes o Dislipemia). Respecto a la paridad, la media fue de  $2,26 \pm 1,82$  hijos por paciente y el IMC medio fue de  $29,92 \pm 6,50$  kg/m<sup>2</sup>.

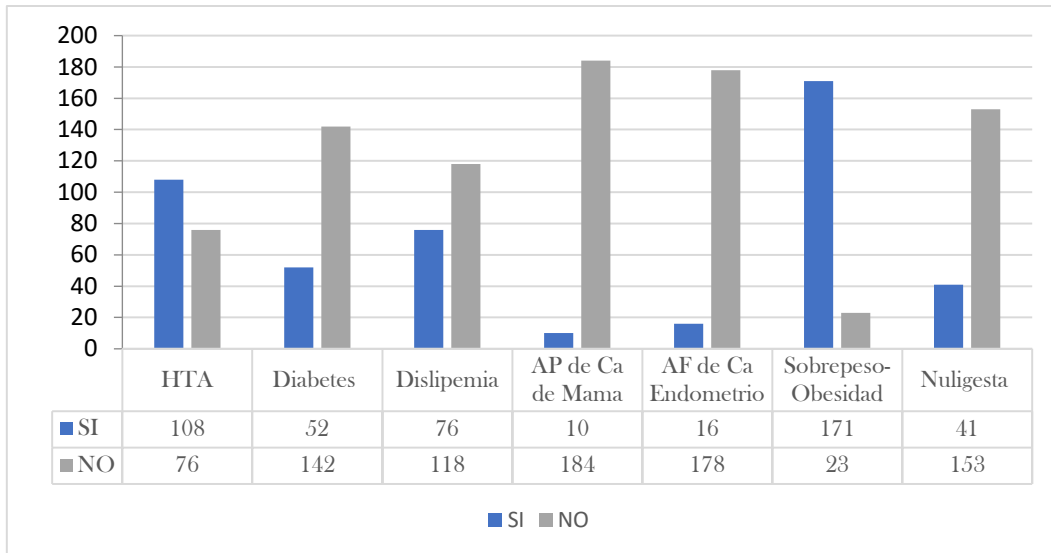


Figura 21 Factores de riesgo de la población con CE.

#### 4.1.2 Motivo de consulta y método diagnóstico.

En la mayoría de los casos el signo principal fue el sangrado uterino anómalo; 152 pacientes (78,8%) consultaron por metrorragia postmenopáusica.

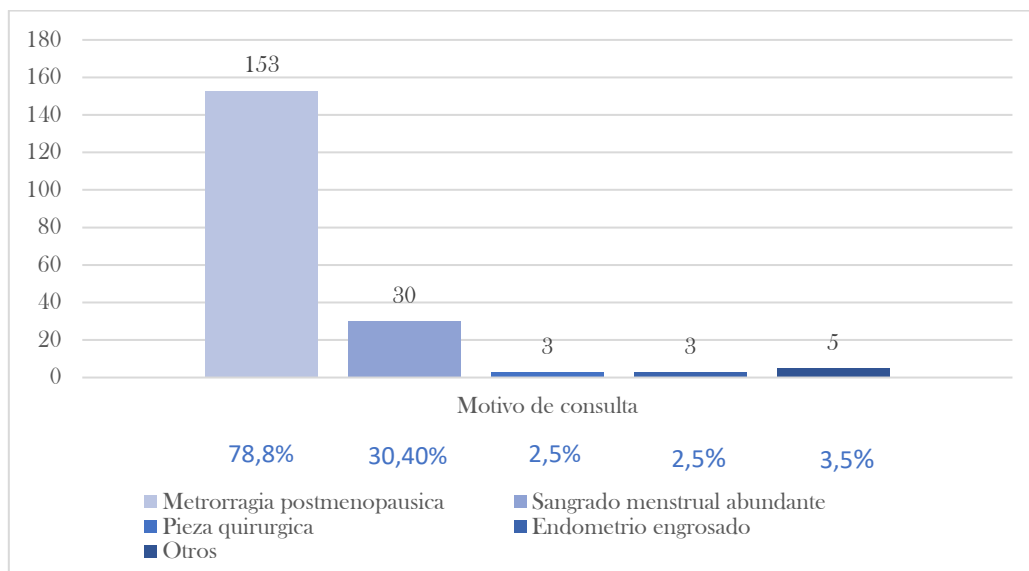


Figura 22. Motivo de consulta de la población de CE.

En la mayoría de los casos, 145 (74,74%), el diagnóstico se estableció mediante aspirado.

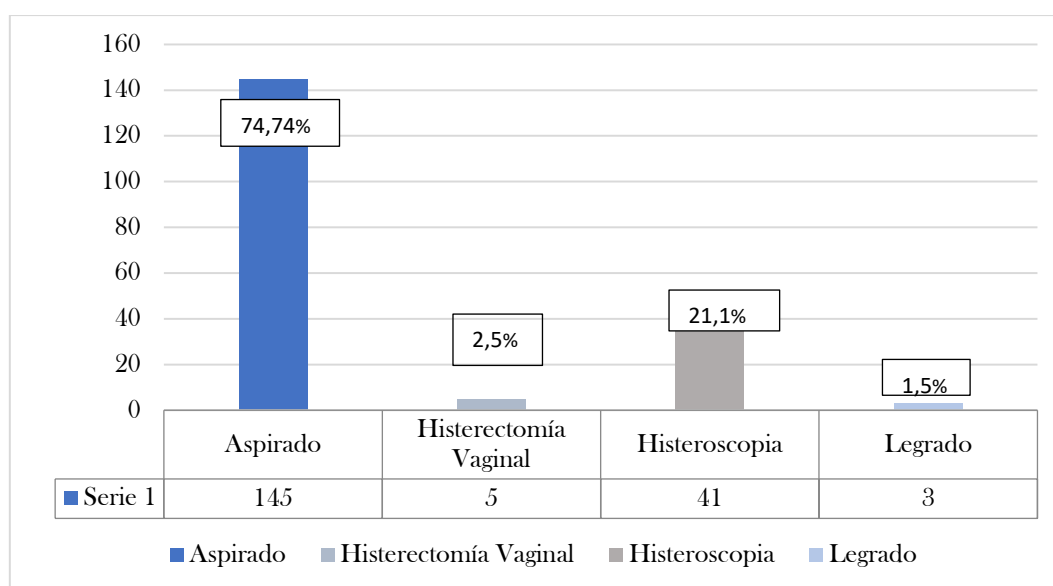


Figura 23 Método diagnóstico de la población de CE

#### 4.1.3 Características histológicas y estadios FIGO.

El subtipo histológico predominante fue el endometrioide con una tasa del 84,5%, 24 pacientes (12,45%) presentaban carcinoma tipo seroso y solo hubo dos casos (1%) de cada una de las siguientes histologías: indiferenciado, carcinoma de células claras y carcinoma de tipo mixto.

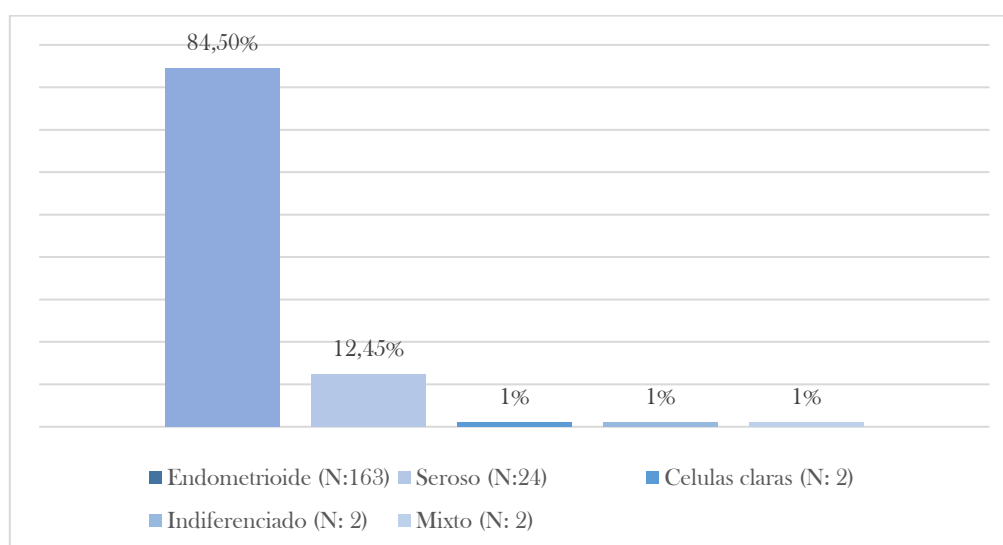


Figura 24 Clasificación subtipo histológico.

Con respecto al grado tumoral en 72 (40,2%) de las pacientes fue 1, en 71 (39,7%) grado 2 y en las 36 (18,9%) restantes grado 3.

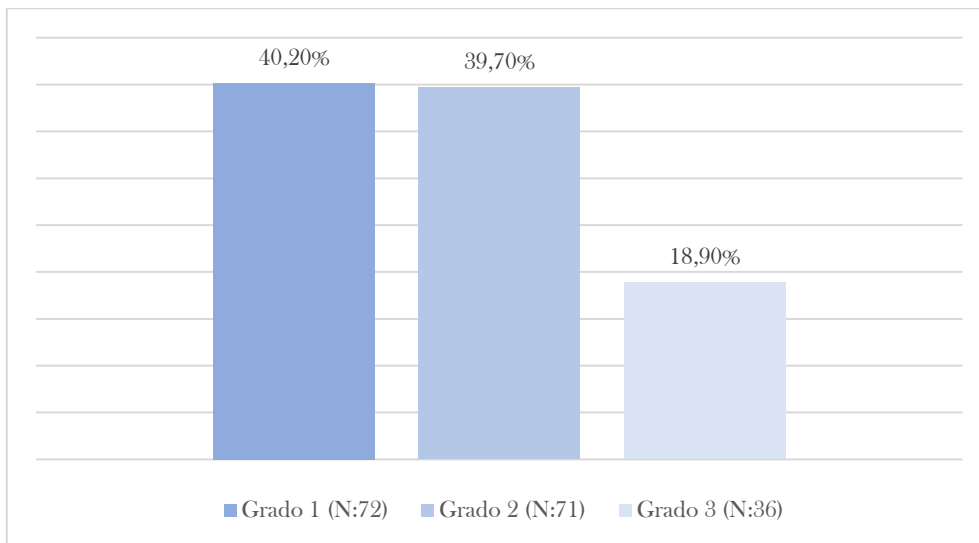


Figura 25 Clasificación grado tumoral.

Al clasificar a las pacientes por estadios tumorales de la FIGO encontramos que la mayoría de nuestras pacientes, 85 (43%), presentaban un estadio FIGO IA, 53 pacientes (27,3%) presentaron estadio IB, habiendo solo 1 (0,5%) caso con estadio FIGO II, 43 (22,1%) con estadio III y 7 (3,6%) con estadio IV.

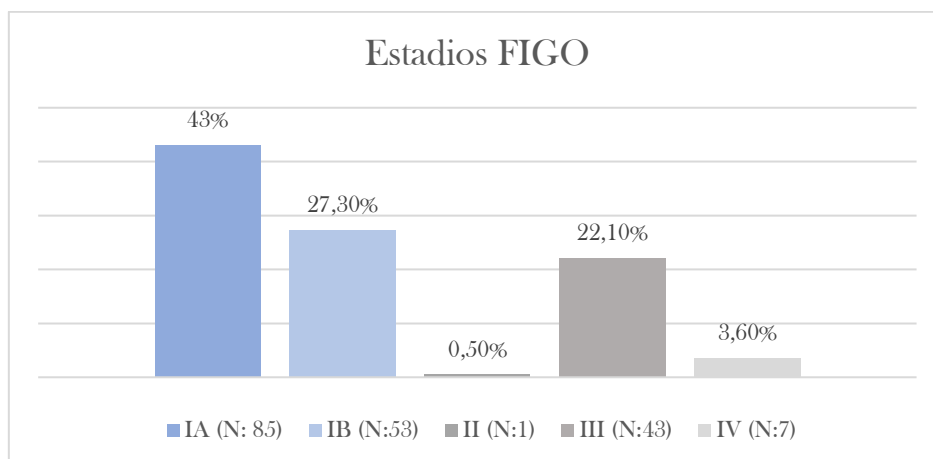


Figura 26 Clasificación FIGO.

#### 4.1.4 Tratamiento quirúrgico y adyuvante.

De las 194 pacientes, a 179 se les realizó una estadificación quirúrgica completa. A 82 (45,8%) pacientes se les realizó tan solo una histerectomía y doble anexectomía. La LP se practicó en 97 (54,18%) pacientes, y se añadió LPA en el 24,02% de los casos.

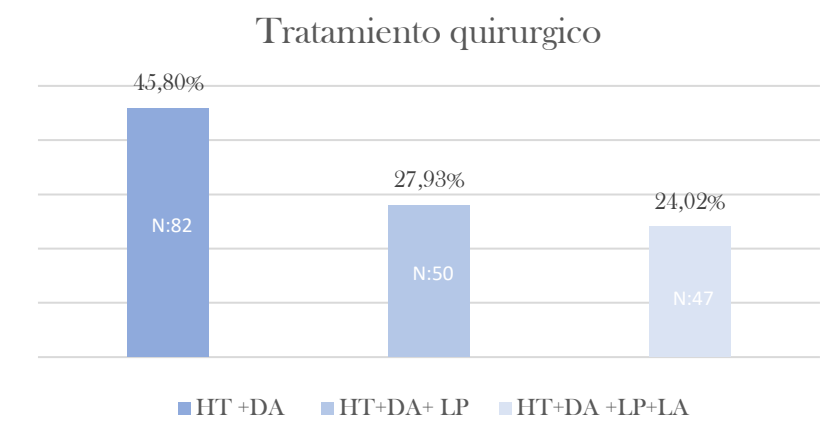


Figura 27 Tratamiento quirúrgico.

Con respecto al tratamiento adyuvante 117 (60,30%) pacientes recibieron algún tipo de tratamiento. Todas las pacientes con estadio III-IV y aquellas con histología no endometriode recibieron tratamiento con QT, exceptuando 3 pacientes mayores de 80 años cuyas características basales lo contraindicaron. 45 (23,71%) pacientes con riesgo intermedio recibieron BT exclusiva, 11 pacientes con estadio IA y 34 en estadio IB. La RTE fue administrada a 63 pacientes, con riesgo intermedio-alto postquirúrgico. 3 pacientes en estadio III revocaron el tratamiento y no recibieron finalmente el tratamiento adyuvante.

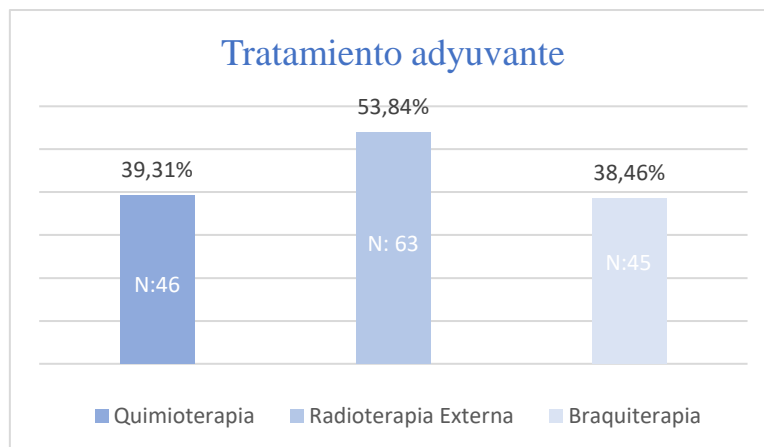


Figura 28 Tratamiento adyuvante.

## 4.2 Análisis del volumen tumoral:

En las 127 pacientes objeto de estudio de imagen, se realizó una medición del volumen tumoral para los 3 parámetros analizados. Las medias de dichos volúmenes fueron: 21 cm<sup>3</sup> para medición de ROI, 24cm<sup>3</sup> para el parámetro de Elipse Tumoral, y 0,21 para el parámetro de RATIO.

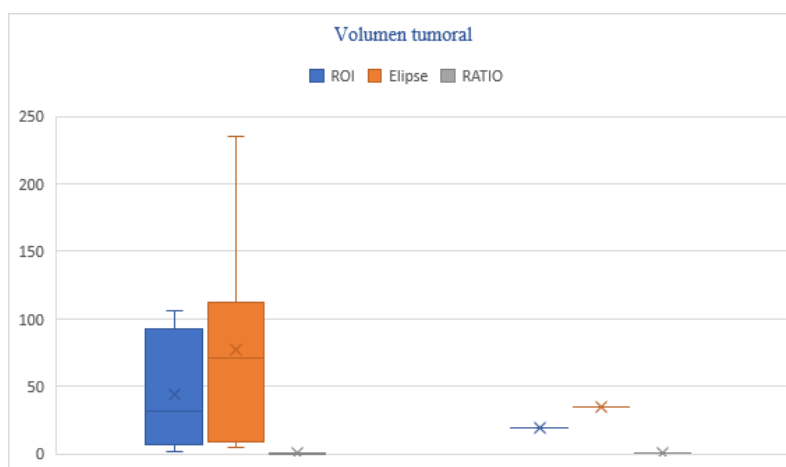


Figura 29 Volumen tumoral en función del parámetro radiológico.

Se analizó cómo se comportaba el volumen tumoral en función de la presencia de factores de riesgo de mal pronóstico: El volumen tumoral fue significativamente mayor ( $p < 0,001$ ) en pacientes con factores de riesgo mal pronóstico: invasión miometrial profunda, invasión del estroma cervical, invasión de la serosa, metástasis ganglionares en

la estadificación quirúrgica e invasión del LVSI, estadio FIGO avanzado, Grupo de riesgo de recurrencia y tumores de alto grado ( $p < 0,005$ ) (Tabla 6)

Tabla 6. Relación volumen tumoral con las características clínicas e histopatológicas.

Volumen tumoral (cm <sup>3</sup> ) Media (IC 95%)					
Variable	N	Elipse	RATIO	ROI	p*
<b>Invasión miometrial</b>					
<50%	60	9,19	0,1	10,3	<0.001
≥50%	67	37,64	0,3	31,1	
<b>Invasión del estroma cervical</b>	120	22,66	0,2	19,93	<0.001
No	7	53,22	0,46	48,92	
<b>Invasión de Serosa</b>					
No	118	15,88	0,16	14,9	<0.001
Sí	9	48,9	0,37	40,92	
<b>Metástasis ganglionar</b>					
No	116	19,63	0,19	17,6	<0.001
Sí	11	72,34	0,4	60,11	
<b>Grado</b>					
Bajo	50	11,45	0,13	12,76	<0,003
Intermedio	56	24,12	0,24	21,79	
Alto	21	54,77	0,32	40,19	
<b>LVSI</b>					
No	95	15,88	0,16	14,57	<0.001
Sí	32	48,9	0,37	42,06	
<b>FIGO</b>					
I-II	96	17,12	0,16	14,57	<0.001
III-IV	31	46,13	0,35	42,06	
<b>Grupo de riesgo de recidiva</b>					
Bajo	46	7,63	0,09	9,83	<0.001
Intermedio	31	14,08	0,19	13,02	
Intermedio alto	9	24,3	0,24	21,44	
Alto	31	47,92	0,36	36,26	
Metástasis avanzada	10	72,16	0,36	63,92	

### 4.2.1 Volumen tumoral como variable predictiva

Para establecer el volumen tumoral como variable predictiva, se elaboraron diferentes curvas ROC, para obtener el punto de corte de volumen tumoral a partir del cual, resultaba más rentable la predicción de las diferentes variables clínicas e histopatológicas.

Para ello en primer lugar se desarrollaron diferentes curvas ROC para los parámetros de Volumen Tumoral, Elipse Tumoral, Ratio y ROI, para aplicar en la predicción de afectación miometrial >50%, afectación del estroma cervical, de la serosa y de los ganglios linfáticos.

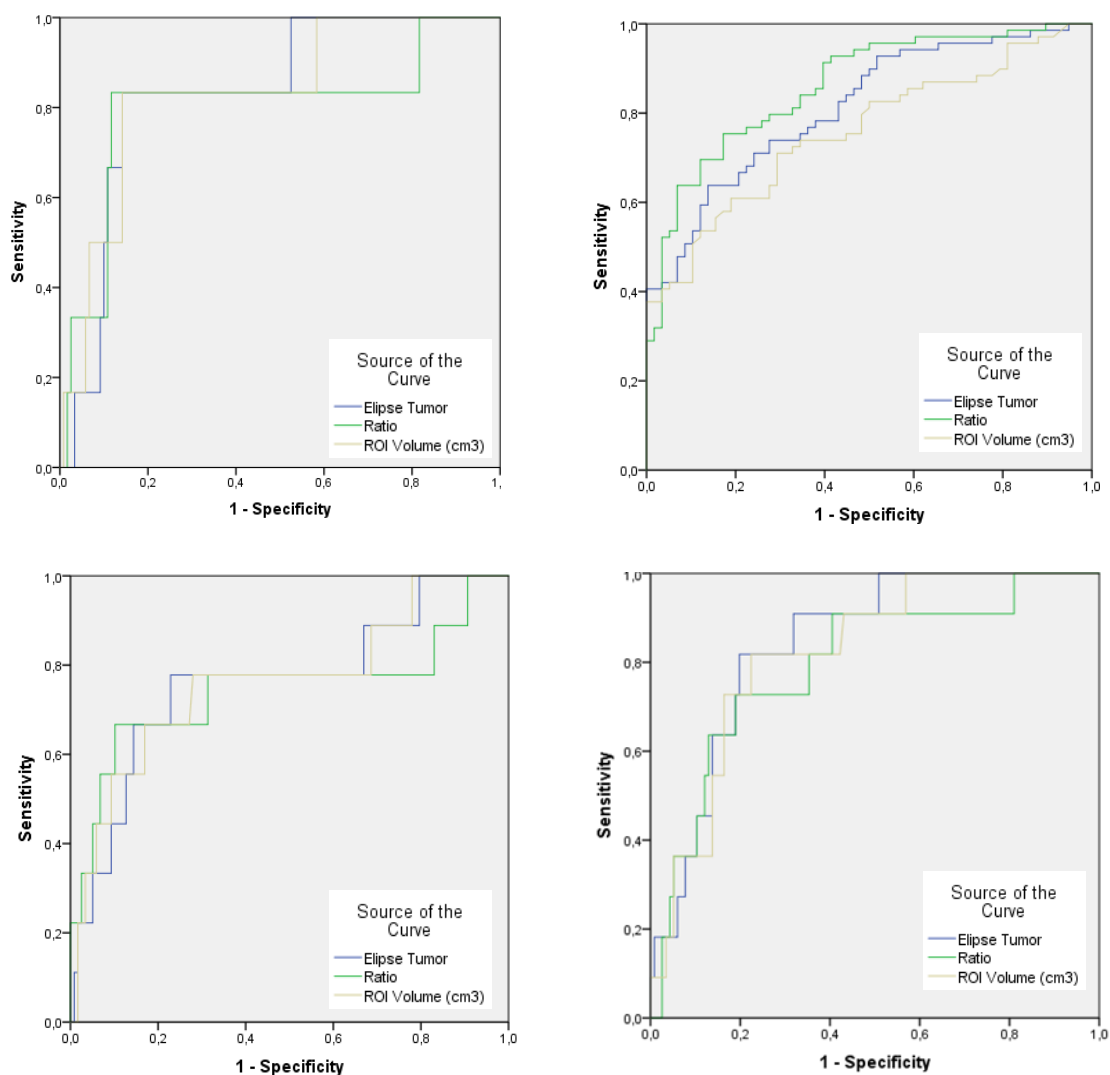


Figura 30. Curvas ROC para la predicción de hallazgos histológicos de parámetros de volumen tumoral. A) Invasión miometrial profunda; B) Infiltración del estroma cervical; C) Infiltración de Serosa; D) Metástasis en los ganglios linfáticos

A partir de estas curvas ROC, se estimaron valores de corte de estos parámetros para aplicar en la predicción de variables en estudio de forma estadísticamente significativa ( $p < 0,001$ ), con un área bajo la curva (AUC 0,83-0,85), asociadas a una alta sensibilidad/especificidad (82%/74%). En el análisis de la concordancia interparamétrica para los tres métodos diferentes de medición tumoral, la variabilidad interparamétrica fue baja con una índice kappa de 0,73 a 0,81 para las diferentes variables. Los resultados se muestran en la Tabla 7.

Tabla 7 Evaluación de la capacidad predictiva del volumen tumoral para los hallazgos histopatológicos.

Parámetros de volumen tumoral	Invasión miometrial profunda	Infiltración estroma cervical	Infiltración Serosa	Metástasis ganglios linfáticos
<b>Tumor elipse</b>	9,01 cm <sup>3</sup> AUC: 0,77 P<0,0005 S: 73%; E: 70%	25,46 cm <sup>3</sup> AUC: 0,83 p:0,006 S: 83%; E: 79%	24,89 cm <sup>3</sup> AUC: 0,76 p:0,009 S: 78%; E: 78%	26,00 cm <sup>3</sup> AUC: 0,84 p:0,0005 S: 81%; E: 80%
<b>Relación neoplasia/útero</b>	0,11 cm <sup>3</sup> AUC: 0,85 P<0,0005 S: 82%; E: 74%	0,36 cm <sup>3</sup> AUC: 0,80 p:0,013 S: 83%; E: 84%	0,21 cm <sup>3</sup> AUC: 0,74 p:0,015 S: 77%; E: 70%	0,30 cm <sup>3</sup> AUC: 0,79 p:0,001 S: 72%; E: 80%
<b>Volumetría ROI</b>	11,1 cm <sup>3</sup> AUC: 0,73 p<0,005 S: 70%; E: 64%	25,05 cm <sup>3</sup> AUC: 0,83 p:0,006 S: 83%; E: 80%	19,6 cm <sup>3</sup> AUC: 0,76 p:0,009 S: 78%; E: 72%	27,9 cm <sup>3</sup> AUC: 0,82 P<0,0005 S: 72%; E: 84%
<b>valor k</b>	0.71	0.80	0.81	0.81

AUC: área bajo la curva; S: sensibilidad; E: especificidad.

En base a estas curvas ROC, para la volumetría mediante ROI se identificó un valor de corte de 10 cm<sup>3</sup> de volumen tumoral como predictor de invasión miometrial profunda. Para predecir la invasión del estroma cervical, un valor de corte de 25 cm<sup>3</sup> mostró una fuerte concordancia. La invasión de la serosa se asoció con un valor de corte cercano a 20

cm<sup>3</sup> y la predicción de metástasis en ganglios linfáticos se asoció con un volumen tumoral  $\geq 25$  cm<sup>3</sup>. Como puede verse, en la tabla 7; la mayoría de los valores de corte encontrados para los tres parámetros de volumen mostraron una excelente capacidad predictiva para los hallazgos histopatológicos, con alta sensibilidad y especificidad. Esto también apoya nuestro método para la predicción de hallazgos histopatológicos.

Posteriormente en la línea del volumen tumoral como variable predictora se elaboraron la curva ROC para la predicción de la afectación del LVSI, y otras variables clínicas tan relevantes como la recurrencia y la supervivencia de las pacientes con CE.

Un punto de corte de volumen tumoral  $\geq 15$  cm<sup>3</sup> con una sensibilidad/especificidad del 69%/73%, predice en nuestras pacientes la afectación de LVSI. Con un AUC de 0,74 y un índice kappa de 0,73.

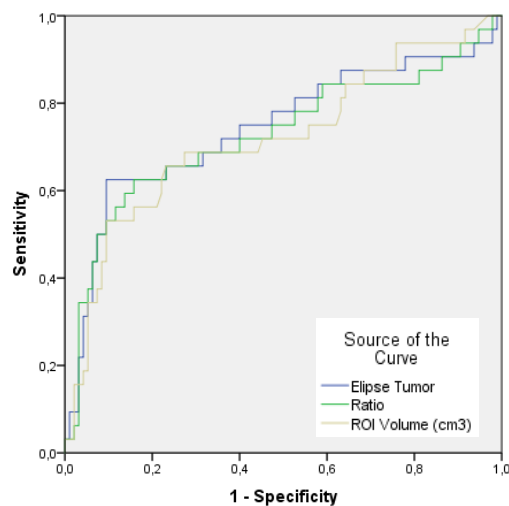


Figura 31 Curva ROC. Afectación del espacio linfovascular.

En el análisis de las curvas ROC relacionadas con la recurrencia y la supervivencia, un volumen tumoral de 17 cm<sup>3</sup>, con una sensibilidad del 75,5 % y una especificidad del 59,8 % ([AUC] = 0,62; IC 95 %: 0,50-0,72), constituyó el punto de corte más eficiente.

Para los posteriores análisis multivariante se calculó el punto de corte de CA 125 significativo para la supervivencia y recurrencia. Se realizó una curva ROC, donde se estableció el de corte de 28 cm<sup>3</sup> para determinar cambios en la supervivencia con una sensibilidad del 78%, una especificidad del 80% y un AUC de 0,81.

### 4.1.3 Volumen tumoral como factor pronóstico independiente

Para el análisis de la recurrencia y supervivencia del CE, se analizó específicamente el papel del volumen tumoral. Un volumen tumoral  $\geq 17 \text{ cm}^3$  se asoció significativamente a una reducción de la supervivencia libre de recurrencia y global ( $P < 0,001$ ) en los análisis univariados. Los análisis de Kaplan mostraron que el índice de volumen tumoral  $\geq 17 \text{ cm}^3$  se asoció fuertemente con una reducción de la supervivencia libre de recurrencia (prueba Log Rank: 0,001) y la supervivencia global (prueba de Log Rank: 0,003) (Figura 38).

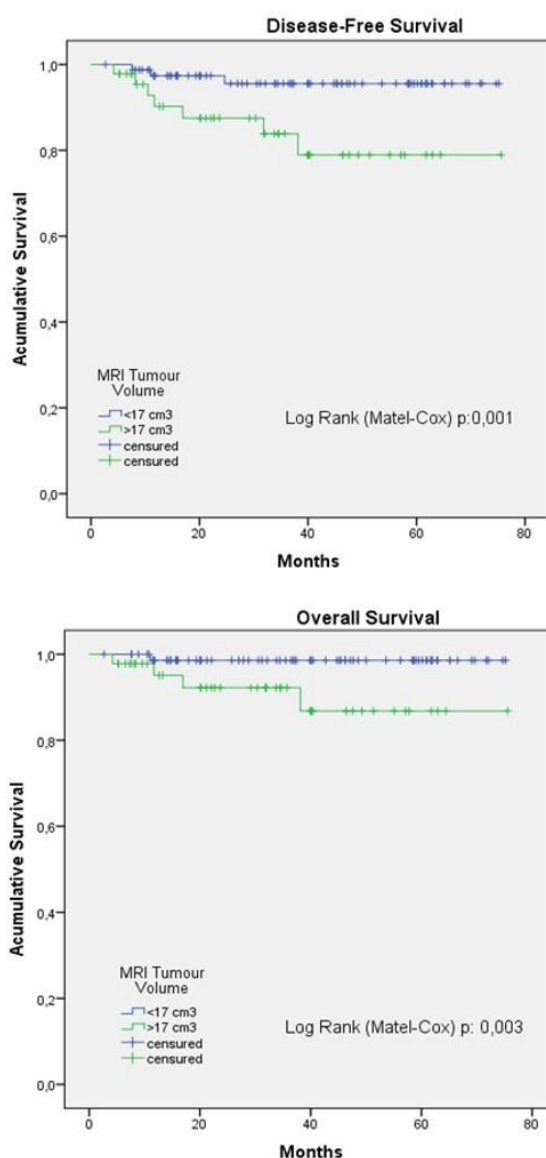


Figura 32 Curvas de Kaplan Meier de la supervivencia libre de enfermedad y la supervivencia global en relación con el volumen tumoral.

Para determinar el impacto del volumen tumoral como factor pronóstico independiente para la recurrencia y la supervivencia se realizó un análisis multivariado. El análisis binario preliminar confirmó que el alto grado (G3), el índice de volumen  $\geq 17 \text{ cm}^3$ , la presencia de LVSI, CA 125  $> 28 \text{ UI/ml}$  y la metástasis ganglionar se relacionaron con el aumento de la recurrencia y la disminución de la supervivencia ( $p < 0,001$ ). El análisis multivariado confirmó que el índice de volumen (HR: 1,027, IC: 1,009-1,046), Ca 125  $> 28 \text{ UI/ml}$  (HR: 1,071; IC 95%: 1.017-1.128) y grado 3 (HR: 2,5, IC 95%: 1,1-3,2), fueron factores pronósticos independientes para la supervivencia.

Tabla 8. Análisis univariado y multivariado de los factores de riesgo para la disminución de la supervivencia.

Variables		Fallecimiento		Análisis univariante	Análisis Multivariante	
		No	Sí		HR	p
Índice de volumen	<17cm <sup>3</sup>	81	0	<0,0001	1,027	0,007
	>17cm <sup>3</sup>	52	10			
Grado de diferenciación	G1/G2	134	3	<0,0001	2,1	0,018
	G3	20	8			
Metástasis ganglionar	Negativo	156	5	<0,0001	-	0,11
	Positivo	13	6			
Invasión miometrial	<50%	62	4	0,7	-	-
	$\geq 50\%$	54	7			
LVSI	Negativo	125	3	<0,0001	-	0,93
	Positivo	38	7			
CA 125	Bajo	128	2	<0,0001	1,07	0,009
	Alto	37	9			

En el análisis de recurrencia, el estudio multivariado mostró que el índice de volumen  $\geq 17 \text{ cm}^3$  (HR: 1.019; IC 95% 1.005-1.032), Grado 3 (HR 2.096; IC 95%: 1.365-3.221) y metástasis ganglionares (HR: 3.405; IC 95%: 2.165-5.843) fueron factores pronósticos independientes. Cuando se excluyeron del análisis las metástasis en los ganglios linfáticos, la LVSI fue un factor independiente.

Tabla 9. Análisis univariado y multivariado de los factores de riesgo de recurrencia.

Variables		Recurrencia		Análisis univariante X <sup>2</sup>	Análisis Multivariante	
		No	Sí	p	HR	p
Índice de volumen	<17cm <sup>3</sup>	81	1	<0,0001	1,01	0,007
	≥17cm <sup>3</sup>	50	10			
Grado de diferenciación	G1/G2	132	5	<0,0001	6,09	0,018
	G3	25	14			
Metástasis ganglionar	Negativo	155	4	<0,0001	4,4	0,006
	Positivo	7	13			
Invasión miometrial	<50%	61	11	0,6	-	-
	≥50%	47	8			
LVSI	Negativo	125	6	<0,0001	-	0,206
	Positivo	31	13			
Ca125	Bajo	126	3	<0,0001	-	0,868
	Alto	33	13			

#### 4.1.4 Relación del volumen tumoral con la afectación ganglionar

Para analizar la relación del volumen tumoral en las metástasis ganglionares se realizó un análisis de cada uno de los factores estudiados y su interrelación con el volumen tumoral.

En primer lugar, utilizando los puntos de corte obtenidos a través de las curvas ROC específicas se realizó un análisis univariado, que reveló como factores de riesgo significativamente asociados a metástasis ganglionares: el alto grado histológico (G3) (p: 0,001), Volumen tumoral >25cm<sup>3</sup> (p<0,001), LVSI (p: 0,002) y CA 125 (>28) (p<0,001). No hubo diferencia significativa entre las pacientes según su edad (>60) (p: 0,85) e invasión miometrial ≥50% (p: 0,20) en la RMN.

Para valorarlos como factores de riesgo independientes, se elaboró un análisis multivariado, que confirmó que el volumen >25cm<sup>3</sup> ([OR] 0,64; [IC] del 95%: 0,09-1,046), CA 125 >28 (OR: 0,32; IC 95%: 0,03-1,32) y el G3 (OR: 2,6, IC 95%: 1,1-3,2), como factores pronósticos independientes para la metástasis ganglionares.

Tabla 10 Análisis univariado y multivariado de factores para metástasis ganglionar.

Variables		Metástasis Ganglionar		Análisis univariante	Análisis multivariante	
		No	Sí	p	OR	p
LVSI	Negativo	91	4	0.002		0.104
	Positivo	25	7			
Edad	<60 años	39	4	0.854		0.9
	≥60 años	77	7			
CA 125	Bajo <28.48	97	2	<0,001	0.32	0.004
	Alta ≥28.48	19	9			
Índice de volumen	<25.45 cm <sup>3</sup>	93	2	<0,001	0.64	0.007
	≥25.45 cm <sup>3</sup>	23	9			
Grado	G1/G2	100	6	0.007	2.664	0.014
	G3	16	5			
Invasión miometrial RMN	<50%	55	3	0.2		0.817
	≥50%	61	8			

A partir del análisis de los resultados, se creó un algoritmo de acuerdo con la relación entre los factores de riesgo significativos relacionados (LVSI, G3, Volumen >25cm<sup>3</sup> y CA 125 >28) y la presencia de metástasis ganglionar. El algoritmo estratifica pacientes en función de la presencia de factores de riesgo.

Las pacientes sin factores de riesgo significativos no presentaron metástasis en los ganglios. En los casos con un factor de riesgo (CA 125 >28) la tasa fue del 1,3%, que se elevó al 20%, 40% y 80% con la presencia de dos, tres y más de tres factores de riesgo respectivamente.

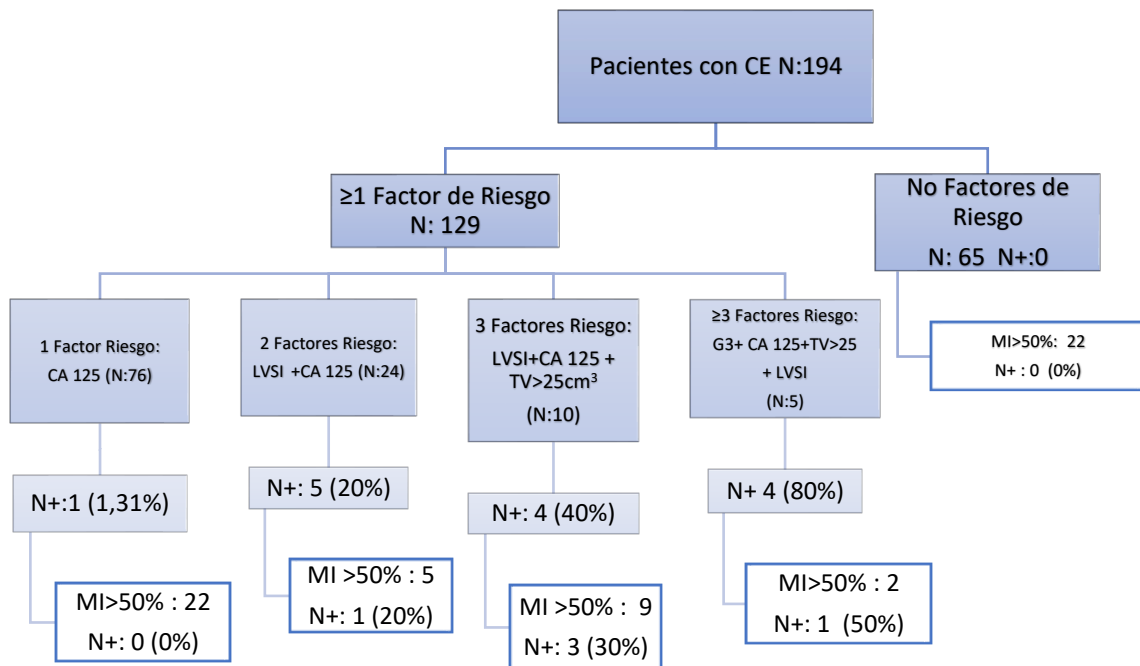


Figura 33 Algoritmo relación de la afectación ganglionar y la presencia de factores de riesgo.

*LVSI: Afectación del espacio linfovascular; TV: Volumen Tumoral; N+: Metástasis Ganglionares; MI Infiltración miometrial.*

La invasión miometrial profunda se introdujo en el algoritmo en un segundo paso. Este factor de riesgo no influyó de forma independiente en la afectación ganglionar.

### 4.3 Concordancia Resonancia y la Anatomía Patológica

En primer lugar, se analizó la concordancia de los estadios FIGO entre la RMN prequirúrgica, y la estadificación final.

Tabla 11 Concordancia estadificación FIGO prequirúrgica.

	Estadio FIGO					N
	IA	IB	II	III-IV		
RMN	IA	47	2	0	6	55
	IB	6	38	0	8	52
	II	0	1	0	3	4
	III-IV	27	9	1	46	83

La evaluación preoperatoria infraestimó y sobreestimó el estadio tumoral en 12,6% (n=16) y 2,36% (n=3) de los casos, respectivamente. El estadio fue concordante en las en el 81,89% (n=104) de los casos, con un coeficiente de correlación intraclass de 0,517 (ICC 95%: 0,377-0,634).

Posteriormente analizamos la exactitud diagnóstica de la RMN para cada uno de los parámetros específicos uterinos. La evaluación preoperatoria de la RMN para la invasión miometrial y la infiltración del cuello uterino fue concordante en el 87,4% y el 96,9% de los casos, respectivamente. Sin embargo, aunque la concordancia con respecto a la infiltración de serosa fue de 84,3%, mostró una baja sensibilidad (14,3%). Se calcularon la sensibilidad y especificidad de la RMN utilizando la histología definitiva como la prueba Gold estándar.

Tabla 12 Concordancia parámetros uterinos.

Hallazgos histológicos	RMN	AP	Concordancia	S	E	$\kappa$ IC 95%
Invasión miometrial profunda	69 (54.3%)	67 (52.8%)	87.4%	89.6%	85.0%	0,74 (0,63-0,86)
Infiltración del estroma cervical	6 (4.7%)	6 (4.7%)	96.9%	66.7%	98.3%	0,65 (0,31-0,98)
Infiltración de Serosa	14 (7.9%)	14 (11.0%)	84.3%	14.3%	92.9%	0,082 (0,001-0,451)

En un análisis posterior se analizaron qué variables podrían estar asociadas con una mayor concordancia entre la estadificación preoperatoria y postoperatoria. No se encontraron diferencias entre los casos discordantes y concordantes con respecto a la edad, el IMC o el estadio posmenopáusico. En contraste, encontramos que los casos concordantes tuvieron valores más bajos que los casos discordantes para todos los

parámetros de volumen tumoral: elipse tumoral (43.15 vs 20; p:0.038), relación neoplasia/útero (0.27 vs 0.19; p:0.037) y ROI (35.67 vs 18.1; p:0.031). El grado tumoral no altero la concordancia.

Tabla 13. Análisis de las variables en relación con la concordancia

Variables	Casos discordantes	Casos concordantes	p
Edad	64 ± 10	63 ± 11	0,785
IMC	28 ± 5	30 ± 6	0,258
Menopausia	20 (87%)	88 (84,6%)	0,776
Elipse tumoral (cm <sup>3</sup> )	43,15 ± 72,2	20 ± 29,4	0,038
RATIO (cm <sup>3</sup> )	0,27 ± 0,2	0,19 ± 0,25	0,037
ROI Volumetría (cm <sup>3</sup> )	35,67 ± 57,5	18,1 ± 21,9	0,031
Grado tumoral G1-G2	17(73,9%)	89(85,6%)	0,173
G3	6(26,1%)	15(14,4%)	

#### 4.4. Concordancia postoperatoria de la biopsia diagnóstica:

Analizamos el grado de correlación entre la biopsia preoperatoria y los resultados histopatológicos encontrando un 68,71% (N:123) de concordancia en el grado tumoral (kappa: 0,47). En términos generales la biopsia preoperatoria tuvo una sensibilidad para predecir el grado tumoral para G1 de 76,38% y de 53,52% y 83,3% para G2 y G3 respectivamente. La especificidad fue de 72,95%, 90,24% y 94,30%. Un total de 9 (4,6%) fueron sobreestimados en el estudio preoperatorio y 47 (26,25%) pacientes fueron infradiagnosticados.

Tabla 14 .Concordancia de los grados histológicos tumorales

Biopsia preoperatoria	G1	G2	G3
Sensibilidad	76,38%	53,52%	83,3%
Especificidad	72,95%	90,24%	94,30%
concordancia	62,5%	76%	76,9%
kappa	0,47	0,465	0,75

Para determinar si existían factores en la toma de biopsia que pudieran afectar al grado de concordancia, se analizó la concordancia en función del método diagnóstico. Para ello se analizó la correlación entre la concordancia del grado tumoral y el método diagnóstico. A pesar de ser la Histeroscopia un método diagnóstico superior, en el análisis, no se encontraron diferencias en la correlación entre el aspirado endometrial y la histeroscopia

**81** | *Análisis del volumen tumoral en resonancia magnética prequirúrgica como factor pronóstico independiente en el cáncer de endometrio.*

para la concordancia (68,27% vs 78,26%; P = 0,195). La sensibilidad para predecir el grado tumoral fue del 82,72% por histeroscopia y del 67,94% para el Aspirado. Y la especificidad fue del 91,66% y 83,9%.

Tabla 15 Análisis del método diagnóstico para la concordancia.

Método Diagnóstico (P: 0,195)	Sensibilidad	Especificidad	Concordancia
Aspirado	67,94%	83,9%	68,27%
Histeroscopia	82,72%	91,66%	78,26%

Cuando analizamos los datos específicamente según el grado tumoral encontramos una tasa de concordancia para G1 del 60% en el aspirado y del 85% en la histeroscopia. Para G2 y G3 la tasa de concordancia por fue de 75% y 89% para el aspirado, y por histeroscopia de 100% y 80% respectivamente.

Tabla 16. Concordancia del grado tumoral según método diagnóstico.

Tipo de Biopsia		Resultado histológico final			
		G1	G2	G3	N
Aspirado	G1	37	22	2	61
	G2	5	25	3	33
	G3	0	3	25	28
	Hiperplasia atípica	7	3	1	11
Histeroscopia	G1	17	3	0	20
	G2	0	12	0	12
	G3	1	0	4	5
	Hiperplasia atípica	4	2	0	6

Por último, se analizaron los factores asociados con una mayor correlación en el grado tumoral. Las pacientes con mayor discordancia eran pacientes de edad avanzada; ( $\geq 65$  años) y pacientes con IMC más alto con mediana de 31 kg/m<sup>2</sup> versus 28kg/m<sup>2</sup> (p:0,02). No hubo diferencia entre la concordancia y el estado menopáusico.

## 5.DISCUSION

El tamaño del tumor es uno de los factores que determinan el estadio tumoral de la enfermedad en algunos cánceres ginecológicos, como el cáncer cérvix o de mama, pero no es el caso del cáncer de endometrio (139). En el cáncer de endometrio el tamaño del tumor se considera un factor pronóstico implicado en la decisión del tratamiento adyuvante. La presente tesis centra todo su estudio en el volumen tumoral, y su correlación e implicación en la historia natural del CE, ya que su papel aún no se ha definido con exactitud. El volumen tumoral en imágenes se ha utilizado previamente para obtener información sobre el pronóstico en otros cánceres, como el cáncer de pulmón, el carcinoma oral, faríngeo y esofágico, y el cáncer de mama (147-149).

### 5.1 Discusión de las características basales.

#### 5.1.1 Edad, factores de riesgo y clínica.

En términos generales, las características de nuestra población de estudio no difieren de la publicada en la estadística general del CE. La media de edad al diagnóstico fue de 63,73 años (rango 28-91), idéntico dato recogido en la población fuera de nuestra área con una edad media de 63 años al diagnóstico (20). El 82,56% de nuestras pacientes eran posmenopáusicas, al igual que en la literatura donde destaca el papel que desarrolla la menopausia como estado central de incidencia para el CE.(63)

Más de la mitad de los CE son actualmente atribuibles a la obesidad, que se reconoce como un factor de riesgo independiente para esta enfermedad (45). El 88,4 % de nuestras pacientes tienen un IMC clasificado de sobrepeso y obesidad, en consonancia con la fisiopatología del CE y lo publicado en la literatura. El desequilibrio celular que provoca el síndrome metabólico parece jugar un papel fundamental en el microambiente que conduce a la carcinogénesis del CE (55), factor presente en 72,16% de nuestra muestra.

Los datos de la bibliografía y los recogidos en nuestra población se orientan en el mismo sentido con respecto a las características basales, por lo que concluimos que este estudio se basa en una población representativa del CE, que se basa mayoritariamente en el tipo

de paciente más susceptible de padecer esta patología, lo que permite la extrapolación de nuestros hallazgos a la población de CE de otra área hospitalaria.

### 5.1.2 Tipo Histológico y grado tumoral.

El CE de tipo endometriode es el más frecuente representando el 80% de los casos (64), al igual que los datos recogidos en nuestro estudio con un 84,5%. Con respecto al subtipo no endometriode la literatura habla de una incidencia del 5-10% del tipo seroso (70), como el segundo más frecuente, aquí nosotros encontramos una incidencia discretamente más alta con un 12,45%. Desde la última clasificación propuesta, agrupando los tumores en dos subgrupos, la mayoría se constituyen como carcinomas de bajo grado (60%), con predominio glandular, y poco componente sólido; mientras que un 20% son carcinomas de alto grado, con predominio sólido (64). Encontramos un 18,9% de alto grado tumoral en nuestra población.

Basado en la proporción mayoritaria de CE tipo endometriode, tanto en la bibliografía (64), como en nuestro estudio, surge la idea de estudiar este tipo más representativo que permita un estudio en una población homogénea y cuyos datos son extrapolables a la mayoría de la población afecta de CE.

## 5.2 Discusión sobre la implicación pronóstica del volumen tumoral en el CE.

Clásicamente, el diámetro del tumor se ha utilizado como la medida principal de los tumores sólidos (143), pero el avance de la tecnología ha permitido la medición de volúmenes, como un método más reproducible. El diámetro no siempre puede describir con precisión el tamaño exacto de un tumor irregular (144), la medición basada en los diámetros más largos puede sobrestimar el tamaño del tumor ya que los tumores a menudo no son esféricos. Algunos estudios previos han demostrado que el volumen basado en mediciones computarizadas es más reproducible que el volumen basado en diámetros (142).

El objetivo principal de esta tesis ha sido estudiar la relación entre el volumen tumoral y el pronóstico en el CE. El volumen como factor pronóstico en el CE ya se ha descrito en otros estudios previos. El grupo de trabajo de Y. Todo *et al* (140) con un gran número de casos, fue uno de los primeros en utilizar la fórmula Elipse para este propósito. Fueron los primeros en sugerir que la agresividad del CE aumentaba a medida que aumentaba el volumen tumoral (140) pero con este estudio no se obtuvieron valores de consenso como punto de corte debido a la inconsistencia de la medición de volumen y a que la variabilidad inter-parametro se consideró demasiado alta. De ahí surgió la necesidad de la de una herramienta que permitiese una medición automatizada (ROI) del volumen y la comparación de esta con los métodos ya establecidos de medición basados en la elipse pudiendo introducir una herramienta de análisis consistente. El volumen por ROI ya se han utilizado para la medición de otro tipo de tumores como el cáncer rectal; Lambregts *et al* (150) utilizaron la medición del ROI para reducir la variabilidad inter-observador con respecto al volumen calculado por la fórmula de elipse.

Como novedad frente a lo estudiado y publicado, una vez demostrado en nuestra población que el volumen tumoral se comporta como un factor pronóstico independiente en el CE, se ha podido definir un punto de corte aplicable en la rutina diaria utilizando un método reproducible. Mediante el cálculo volumétrico mediante ROI, y con la elaboración de las curvas ROC personalizadas se estableció índice de volumen  $\geq 17 \text{ cm}^3$ , como punto más eficiente. Los resultados derivados del análisis multivariante lo establecieron como factor pronostico independiente y la elaboración de las curvas de Kaplan objetivaron una clara disociación de la curva a partir de un volumen  $> 17 \text{ cm}^3$  con una reducción de la supervivencia libre de enfermedad y la supervivencia global.

Cuando analizamos lo publicado previamente en torno a diferentes índices de volumen tumoral Y. Todo *et al* (140) estableció un índice de volumen tumoral  $\geq 36 \text{ cm}^3$ , utilizando la fórmula de elipse; como factor pronóstico para predecir la supervivencia libre de recurrencia y global. En un reciente estudio publicado, PJ Coronado *et al* (141), utilizando la misma fórmula, establecieron  $\geq 10 \text{ cm}^3$  para clasificar el grupo de alto riesgo asociado con mal pronóstico en relación con la supervivencia y la recurrencia. PJ Coronado, analizó el volumen tumoral en la RMN preoperatoria en una población española similar a la nuestra. Usando una fórmula basada en diámetros, demostraron que el volumen tumoral es un factor pronóstico independiente. En este estudio, el índice de volumen tumoral de  $10 \text{ cm}^3$  fue muy diferente a los resultados publicados hasta la fecha

**85** | *Análisis del volumen tumoral en resonancia magnética prequirúrgica como factor pronóstico independiente en el cáncer de endometrio.*

por Todo *et al* (140). PJ Coronado atribuyó las diferencias en el punto de corte al método diferente para medir la cavidad endometrial. Pero esta diferencia, analizando el método de medición en común también puede deberse al método de cálculo por diámetros utilizado por ambos autores, que se asocia con una alta variabilidad inter-observadora (140, 142). Hasta la fecha no se han publicado otros estudios que sugieran nuevos puntos de corte más allá de los cuales el volumen es un factor de riesgo independiente para la recurrencia y la supervivencia.

### 5.3 Discusión sobre la relación entre el volumen tumoral y la afectación ganglionar

El tamaño del tumor es un factor pronóstico que determina la clasificación del riesgo postoperatorio en el CE. Según recoge la guía clínica de la Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia de 2023, el tamaño >2 cm en la pieza quirúrgica definitiva, junto con edad > 60 años, alto grado de diferenciación (G3), afectación extensa de LVSI son criterios de mal pronóstico que su presencia aconseja la terapia adyuvante postquirúrgica.(105). Sin embargo, no se incluye en la estadificación, como en otros tumores ginecológicos, y por lo tanto no es determinante a la hora de decidir si realizar o no estadificación ganglionar. Basados en la evidencia, este estudio muestra la introducción del tamaño del tumor a través del volumen como un nuevo criterio de riesgo para predecir el estado ganglionar en la CE. De los 65 casos sin factores de riesgo propuestos para la afectación de los ganglios linfáticos, se encontró metástasis en 0 casos. Ninguno de las pacientes en ausencia de los criterios propuestos tenía metástasis en los ganglios linfáticos, esto se puede deber a la importante implicación de los factores de riesgo propuestos y la posibilidad de su aplicación en la práctica diaria.

La afectación ganglionar es un factor pronóstico independiente (151), dato corroborado con nuestro análisis con una OR: 3.405 asociado a la disminución de la supervivencia. El riesgo de metástasis en los ganglios linfáticos en pacientes clasificados de bajo riesgo es del 3-5%, mientras que aumenta al 20% en pacientes de alto riesgo. (122,124,126) Se sabe que la determinación de la presencia de metástasis ganglionares es esencial para planificar el tratamiento adyuvante. La linfadenectomía está indicada en pacientes de alto riesgo, según lo respaldan los estudios.(152,153) Sin embargo, las pacientes sin riesgo de

afectación ganglionar no obtienen beneficio, aumentando la comorbilidad.(154,155) Por lo tanto, se necesita una evaluación de riesgos prequirúrgica precisa y adaptada para tomar la decisión de realizar o no la linfadenectomía.

Varios estudios han propuesto previamente diferentes criterios para evaluar el riesgo de afectación ganglionar. Mariani (126) utilizó los criterios de Mayo para seleccionar a 328 pacientes de bajo riesgo para omitir la linfadenectomía, encontrando una supervivencia global y libre de recurrencia a los 5 años de 96 % y 97 % respectivamente. Sin embargo, estos criterios se ajustaron a los hallazgos postquirúrgicos. Otros autores (156) realizaron un algoritmo basado en criterios de bajo riesgo para la omisión basados en pruebas preoperatorias, pero las imágenes de invasión miometrial y afectación del ganglio linfático tuvieron una tasa de diagnóstico erróneo de hasta 20 % y no valoraron el tamaño del tumor en las imágenes.

La discrepancia entre los hallazgos pre y postoperatorios generó la búsqueda de nuevos preoperatorios que permitieran una correcta cirugía individualizada. Tras nuestro estudio previo del volumen tumoral, lo planteamos como herramienta prequirúrgica útil que ayudase a la predicción de la presencia de metástasis ganglionares. Existen trabajos previos publicados que han introducido el volumen tumoral en el algoritmo a través de imágenes PET (146), pero requeriría una técnica de imagen adicional, no disponible en todos los centros. Finalmente, hay estudios que han introducido el volumen como factor pronóstico independiente para las metástasis ganglionares(157) , pero no habían logrado una tasa nula de afectación ganglionar que permitiera omitir la linfadenectomía de forma segura, y solo uno de estos(152) propuso su propio punto de corte.

En base en todo lo anteriormente descrito, se basa nuestra aportación para la omisión de linfadenectomía en ausencia de los factores de riesgo propuestos, introduciendo un punto de corte óptimo de volumen (<25cm<sup>3</sup>) asociado a una tasa nula de metástasis ganglionar. La invasión miometrial profunda en la RMN en nuestra población no fue un factor de riesgo independiente con una asociación estadísticamente significativo.

#### 5.4. Discusión sobre el volumen tumoral como variable predictiva.

Cuando analizamos el volumen tumoral como variable predictiva, nuestros resultados establecen un punto de corte para cada variable basado en nuestras propias curvas ROC, definiendo que el volumen tumoral  $\geq 10 \text{ cm}^3$  predice una invasión miometrial profunda

con una sensibilidad/especificidad de 82%/74% y que un volumen tumoral  $\geq 25 \text{ cm}^3$  muestra una fuerte asociación con la invasión del estroma cervical y de la serosa. El estudio de Ytre-Hauge *S et al* (149) publicado en 2015, fue el único que propuso un modelo de riesgo con valores de corte específicos para predecir hallazgos histopatológicos tumorales como invasión miometrial, cervical, de serosa y ganglionar. Pero la conclusión de este estudio se basó en diámetros, con las limitaciones ya descritas anteriormente.

Cuando aplicamos el volumen tumoral en la RMN, variable principal de nuestro estudio para evaluar la predicción de hallazgos histopatológicos en comparación con la predicción de rutina de la RMN para los mismos parámetros encontramos una herramienta útil y de fácil aplicación. Aunque la RMN preoperatoria de rutina y la evaluación del volumen tumoral tuvieron valores similares de sensibilidad (89,6% vs 70-82%), y especificidad (85,0% vs 83%) para la detección de invasión miometrial profunda, los resultados de volumen tumoral mostraron una clara mejoría en el caso de las otras variables histológicas. Para la detección de la infiltración del estroma cervical, los tres parámetros de volumen tumoral tuvieron mayor sensibilidad (66,7% vs 83%), con una especificidad ligeramente menor (98,3% vs 79-84%). Sin embargo, el ejemplo más claro de mejora de la evaluación del volumen tumoral es en el caso de la infiltración de serosa, con una sensibilidad sorprendentemente mayor (14,3% frente a 77-78%). También cabe destacar nuestros resultados en cuanto a la detección de metástasis ganglionar, con un AUC de 0,84, 0,79 y 0,82, para elipse tumoral, relación neoplasia/útero y volumetría ROI, respectivamente, así como valores de alta sensibilidad (72-81%) y especificidad (80-84%). Con respecto a lo publicado también cabe destacar nuestros resultados con una excelente concordancia para la identificación de infiltración del estroma cervical (0,80), infiltración de serosa (0,81) y metástasis ganglionares (0,81), y buena concordancia en el caso de invasión miometrial profunda (0,71), mostrando una capacidad predictiva consistente del volumen tumoral para todos los parámetros histopatológicos.

## 5.5 Discusión sobre la concordancia prequirúrgica:

De acuerdo con las directrices internacionales, la evaluación preoperatoria basada en biopsia endometrial y valoración por RMN permite realizar un estudio de extensión y valorar si la paciente podría ser candidata a cirugía, ajustando su radicalidad (4). Sin

embargo, existe un problema con respecto al manejo del CE, que es la discrepancia encontrada entre la evaluación preoperatoria y el diagnóstico postoperatorio final. Por ello uno de los objetivos secundarios de esta tesis fue analizar la concordancia entre el estudio prequirúrgico y el diagnóstico final e identificar factores asociados con esta concordancia que ayuden a la identificación de nuevas herramientas diagnósticas.

Los informes sobre la sensibilidad de la estadificación preoperatoria de la RMN del CE reflejan una gran diversidad en la literatura, que oscila entre el 37% y el 79% (14,158,159). Cuando analizamos la capacidad predictiva de la RMN preoperatoria en nuestra población, observamos una sensibilidad del 89,6% y 66,7% para la detección de invasión miometrial profunda e infiltración del estroma cervical, respectivamente, que es similar a las publicadas previamente(159). Sin embargo, en cuanto a la detección de la infiltración de serosa, la sensibilidad se redujo al 14%, con una pobre correlación entre la RMN preoperatoria y la estadificación postoperatoria ( $\kappa=0,082$ ).

Los datos publicados, sobre la concordancia de la RMN en la invasión miometrial reportan una correlación oscilante entre 65-89% (14,158,159), coincidiendo con la tasa de concordancia del 87,4% encontrada en nuestro estudio. En estos trabajos observan como existe una mayor discrepancia en pacientes posmenopáusicas debido al adelgazamiento del tejido miometrial, y pacientes mayores de 60 años (160) ; factores que no afectaron a la discrepancia en nuestra población de manera estadísticamente significativa.

Pocos estudios publicados han evaluado específicamente la exactitud de la RMN para predecir el estadio FIGO, describiendo tasas de concordancia que varían de 33,1% a 86,3% (6,159). En nuestra muestra una errónea valoración preoperatoria provocó una subestimación del estadio final de FIGO en el 12,6% de nuestros pacientes (n=16), lo que enfatiza la necesidad de nuevas técnicas de diagnóstico.

Con respecto a la biopsia preoperatoria en nuestro estudio detectamos una subestimación el grado en el 26,25% de los casos. Cuando analizamos los factores asociados a estas discrepancias en la biopsia, se observa como las tasas de discrepancia son mayores en los diagnosticados inicialmente de bajo grado, en consonancia con lo reflejado en el trabajo de Laban M. (161) La discrepancia es justificada en la literatura por el escaso tejido obtenido por biopsia diagnóstica, con una proporción variable de tumor sólido, atipia y diferenciación en el mismo tumor, que tiende a infraestimar el grado tumoral.(162)

Con respecto a la técnica diagnóstica utilizada para la biopsia preoperatoria, aunque encontramos una superioridad en la histeroscopia frente al aspirado endometrial, no se obtuvieron diferencias estadísticamente significativas. Los estudios publicados encuentran los mismos resultados con una tasa precisa de 59% a 79,5% (5-8,10,12,158,159) sin diferencia significativa entre las diferentes técnicas, un resultado comparable a nuestros propios resultados. En la misma línea encontramos todo lo publicado, que parece sugerir que las pruebas preoperatorias actuales no predicen de manera confiable los hallazgos quirúrgicos finales, especialmente en los estadios tumorales iniciales (12,158-160), y en las biopsias diagnósticas de bajo grado destacando la necesidad de nuevas herramientas de evaluación preoperatoria. (158,160,162)

## 5.6 Limitaciones:

- La principal limitación del estudio es su naturaleza retrospectiva, lo que aumenta la posibilidad de sesgos, en especial de recogida de datos y seguimiento.
- Para obtener una muestra más amplia y representativa no se limitó el periodo de estudio, se incluyeron todas aquellas pacientes que cumplían criterios entre enero de 2016 y diciembre de 2021. Esto condiciona que las clasificaciones, manejo y tratamiento hayan podido variar.
- No están reportadas algunas variables interesantes en la práctica diaria actual, como la determinación molecular del CE y la BSGC, ya que se han implantado en nuestro servicio en el último año de estudio, y no se han introducido para no alterar la homogeneidad de la muestra.

## 6. Conclusiones:

- El volumen tumoral constituye un factor pronóstico independiente para la historia natural del CE.
- Con este estudio se obtiene un nuevo índice de volumen tumoral basado en un cálculo automático del volumen (ROI). Estos valores pueden representar una herramienta de ayuda en el manejo preoperatorio en el CE.
- Este es un estudio original que introduce un nuevo parámetro como es la medición del volumen tumoral para la evaluación preoperatoria de pacientes con CE. Este es el primer estudio que evalúa la capacidad predictiva de tres mediciones diferentes del volumen tumoral para predecir los hallazgos quirúrgicos postoperatorios en pacientes con CE.
- Existe una elevada correlación entre el volumen tumoral medido en RMN preoperatoria y los factores de mal pronóstico en el CE. Proponemos algunos valores de corte para el volumen tumoral con relevancia clínica. Un volumen tumoral  $\geq 10 \text{ cm}^3$  predice la invasión miometrial profunda y  $\geq 25 \text{ cm}^3$  para predecir metástasis en los ganglios linfáticos; un índice de volumen  $\geq 17 \text{ cm}^3$  se asocia con una reducción de la supervivencia libre de enfermedad y la supervivencia global. Este método para medir el volumen tumoral es fácilmente reproducible y se puede considerar para el manejo perioperatorio y la toma de decisiones para pacientes con CE.
- La ausencia de metástasis ganglionares ante la ausencia de los factores de riesgo seleccionados, y la baja variabilidad interparamétrica son las principales diferencias con los trabajos publicados hasta la fecha. Para ello, proponemos un conjunto de criterios que incluyen tres elementos; volumen tumoral  $< 25 \text{ cm}^3$ , CA 125  $< 28 \text{ UI/ml}$  y grado 1 o 2 en la biopsia preoperatoria. Los resultados del presente estudio permiten la introducción de nuestro algoritmo para omitir la linfadenectomía con elevada seguridad.
- La discrepancia encontrada entre la evaluación preoperatoria y el diagnóstico postoperatorio enfatiza la necesidad de nuevas herramientas para la valoración prequirúrgica del CE. Nuestros resultados muestran que las mediciones del volumen tumoral tienen una buena capacidad predictiva para detectar hallazgos histopatológicos que afectan el estadio final del tumor y podrían desempeñar un papel crucial en la evaluación preoperatoria de pacientes con CE en el futuro.

- Con este estudio se puede considerar la implementación del volumen tumoral como parte de la evaluación preoperatoria de pacientes con CE.

## INDICE FIGURAS

Figura 1 Porcentaje estimado de nuevos casos por tipo de cáncer en mujeres españolas en 2021.	20
Figura 2 . Porcentaje de muertes por tipo de cáncer en mujeres españolas en 2021.	21
Figura 3 Porcentaje de nuevos casos de CE por grupos de edad.	21
Figura 4 Porcentaje de casos de CE según extensión al diagnóstico.	22
Figura 5 Supervivencia a los 5 años según estadio al diagnóstico.	22
Figura 6: Sección histológica de una biopsia endometrial teñida con hematoxilina y eosina. CE Endometrioides de bajo grado. (Correspondiente a un caso del presente estudio).	29
Figura 7: Sección histológica de una biopsia endometrial teñida con hematoxilina y eosina. CE Endometrioides de alto grado. (Correspondiente a un caso del presente estudio).	29
Figura 8 Sección histológica de una biopsia endometrial teñida con hematoxilina y eosina. Hiperplasia sin atipia. (Correspondiente a un caso del presente estudio).	30
Figura 9 Sección histológica de una biopsia endometrial teñida con hematoxilina y eosina. Hiperplasia con atipia. (Correspondiente a un caso del presente estudio).	31
Figura 10 .Sección histológica de una biopsia endometrial teñida con hematoxilina y eosina. CE tipo seroso. (Correspondiente a un caso del presente estudio).	32
Figura 11.Sección histológica de una biopsia endometrial teñida con hematoxilina y eosina. CE tipo células claras. (Correspondiente a un caso del presente estudio).	33
Figura 12. Sección histológica de una biopsia endometrial teñida con hematoxilina y eosina. CE indiferenciado. (Correspondiente a un caso del presente estudio).	34
Figura 13. Sección histológica de una biopsia endometrial teñida con hematoxilina y eosina. Carcinosarcoma. (Correspondiente a un caso del presente estudio).	35
Figura 14. Adenocarcinoma endometrio. Endometrio muy engrosado y pérdida en la unión miometrio-endometrio. (Correspondiente a un caso del presente estudio).	40
Figura 15. Adenocarcinoma de endometrio. Tumoración en cavidad endometrial heterogénea, con vascularización en su interior con estudio Doppler color. (Correspondiente a un caso del presente estudio).	41
Figura 21. Grupos de riesgo preoperatorio. Basada en la Oncoguía SEGO Cáncer de Endometrio 2023.	46
Figura 22. Tratamiento propuesto en función del grupo de riesgo. HT: histerectomía. DA: Doble Anexectomía. BSGC: biopsia selectiva ganglio centinela. Lp Linfadenectomía Pélvica. LAo Linfadenectomía Paraortica (Basada en Oncoguía SEGO cáncer de Endometrio 2023.)	49
Figura 23. Población de estudio.	58
Figura 24. Volumetría tumoral mediante contorno manual ROI	60
Figura 25. Volumetría tumoral mediante fórmula elipsoide. 20A. Máximo diámetro tumoral en el eje longitudinal y anteroposterior en el corte sagital en T2. 20B. Máximo diámetro tumoral en el eje transversal en el corte coronal en T2.	61
Figura 26. Volumetría tumoral mediante RATIO relación neoplasia/volumen uterino.	61
Figura 27 . Estado menopáusico de la población de CE.	65
Figura 28 Factores de riesgo de la población con CE.	66
Figura 29. Motivo de consulta de la población de CE.	66
Figura 30 Método diagnóstico de la población de CE	67
Figura 31 Clasificación subtipo histológico.	67
Figura 32 Clasificación grado tumoral.	68

Figura 33 Clasificación FIGO. ....	68
Figura 34 Tratamiento quirúrgico. ....	69
Figura 35 Tratamiento adyuvante. ....	70
Figura 36. Curvas ROC para la predicción de hallazgos histológicos de parámetros de volumen tumoral. A) Invasión miometrial profunda; B) Infiltración del estroma cervical; C) Infiltración de Serosa; D) Metástasis en los ganglios linfáticos .....	73
Figura 37 Curva ROC. Afectación del espacio linfovascular. ....	74
Figura 38 Curvas de Kaplan Meier de la supervivencia libre de enfermedad y la supervivencia global en relación con el volumen tumoral. ....	75
Figura 39 Algoritmo relación de la afectación ganglionar y la presencia de factores de riesgo. ....	79

## INDICE TABLAS

Tabla 1 Factores de Riesgo de CE. ....	23
Tabla 2. Clasificación Carcinomas endometriales y sus precursores: clasificación OMS 2020. ICD-O: International Classification of Diseases for Oncology. ....	28
<i>Tabla 3. Clasificación molecular del cáncer de endometrio (2020) .....</i>	<i>36</i>
Tabla 4. Valoración y estudio de extensión preoperatorio.....	45
Tabla 5. Clasificación de riesgo de recaída postquirúrgico.....	51
Tabla 6. Relación volumen tumoral con las características clínicas e histopatológicas. ....	71
Tabla 7 Evaluación de la capacidad predictiva del volumen tumoral para los hallazgos histopatológicos.....	73
Tabla 8. Análisis univariado y multivariado de los factores de riesgo para la disminución de la supervivencia.....	76
Tabla 9. Análisis univariado y multivariado de los factores de riesgo de recurrencia. ....	77
Tabla 10 Análisis univariado y multivariado de factores para metástasis ganglionar.....	78
Tabla 11 Concordancia estadificación FIGO prequirúrgica. ....	80
Tabla 12 Concordancia parámetros uterinos. ....	80
Tabla 13. Análisis de las variables en relación con la concordancia.....	81
Tabla 14 .Concordancia de los grados histológicos tumorales .....	81
Tabla 15 Análisis del método diagnóstico para la concordancia. ....	82
Tabla 16. Concordancia del grado tumoral según método diagnóstico.....	82

## REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS:

1. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2020. *CA Cancer J Clin.* 2020 Jan 8;70(1):7–30.
2. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin.* 2021 May 4;71(3):209–49.
3. Concin N, Matias-Guiu X, Vergote I, Cibula D, Mirza MR, Marnitz S, et al. ESGO/ESTRO/ESP guidelines for the management of patients with endometrial carcinoma. *International Journal of Gynecologic Cancer.* 2021 Jan;31(1):12–39.
4. Kasius JC, Pijnenborg JMA, Lindemann K, Forsse D, van Zwol J, Kristensen GB, et al. Risk Stratification of Endometrial Cancer Patients: FIGO Stage, Biomarkers and Molecular Classification. *Cancers (Basel).* 2021 Nov 22;13(22):5848.
5. Hemida RA, Zayed AE, Shalaby A, Goda H, Fawzy M, El Refaeey AA. Agreement of histopathological findings of preoperative uterine curettage and hysterectomy specimens: Impact of time factor and hormonal therapy. *J Exp Ther Oncol.* 2013;10(3).
6. Sany O, Singh K, Jha S. Correlation between preoperative endometrial sampling and final endometrial cancer histology. *Eur J Gynaecol Oncol.* 2012;33(2).
7. Francis JA, Weir MM, Ettler HC, Qiu F, Kwon JS. Should Preoperative Pathology Be Used to Select Patients for Surgical Staging in Endometrial Cancer? *International Journal of Gynecologic Cancer.* 2009 Mar 1;19(3):380–4.
8. Kwon JS, Francis JA, Qiu F, Weir MM, Ettler HC. When is a pathology review indicated in endometrial cancer? *Obstetrics and Gynecology.* 2007;110(6).
9. Eltabbakh GH, Shamonki J, Mount SL. Surgical stage, final grade, and survival of women with endometrial carcinoma whose preoperative endometrial biopsy shows well-differentiated tumors. In: *Gynecologic Oncology.* 2005.
10. Wang X, Huang Z, Di W, Lin Q. Comparison of D&C and hysterectomy pathologic findings in endometrial cancer patients. *Arch Gynecol Obstet.* 2005;272(2).
11. Mitchard J, Hirschowitz L. Concordance of FIGO grade of endometrial adenocarcinomas in biopsy and hysterectomy specimens. *Histopathology.* 2003;42(4).
12. Obermair A, Geramou M, Gücer F, Denison U, Graf AH, Kapshammer E, et al. Endometrial cancer: Accuracy of the finding of a well differentiated tumor at dilatation and curettage compared to the findings at subsequent hysterectomy. *International Journal of Gynecological Cancer.* 1999;9(5).
13. Body N, Lavoué V, De Kerdaniel O, Foucher F, Henno S, Cauchois A, et al. Are preoperative histology and MRI useful for classification of endometrial cancer risk? *BMC Cancer.* 2016;16(1).

14. Sato S, Itamochi H, Shimada M, Fujii S, Naniwa J, Uegaki K, et al. Preoperative and intraoperative assessments of depth of myometrial invasion in endometrial cancer. *International Journal of Gynecological Cancer*. 2009;19(5).
15. Arsène E, Bleu G, Merlot B, Boulanger L, Vinatier D, Kerdraon O, et al. Implications of a two-step procedure in surgical management of patients with early-stage endometrioid endometrial cancer. *J Gynecol Oncol*. 2015;26(2).
16. Abu-Rustum NR, Yashar CM, Bradley K, Campos SM, Chino J, Chon HS, et al. NCCN Guidelines® Insights: Uterine Neoplasms, Version 3.2021. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network*. 2021;19(8).
17. Barretina-Ginesta MP, Quindós M, Alarcón JD, Esteban C, Gaba L, Gómez C, et al. SEOM-GEICO clinical guidelines on endometrial cancer (2021). *Clinical and Translational Oncology*. 2022;24(4).
18. WHO. International Agency for Research on Cancer, World Health Organization. *Global Cancer Observatory 2018*. World health organization. 2020;
19. Ward KK, McHale MT. Uterine corpus cancers. *Gynecologic Oncology: A Pocketbook*. 2015.
20. Bethesda M. SEER Cancer Stat Facts: Uterine Cancer. National Cancer Institute [Internet]. [Internet]. [cited 2023 Mar 17]. Available from: <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/corp.html>
21. Lortet-Tieulent J, Ferlay J, Bray F, Jemal A. International patterns and trends in endometrial cancer incidence, 1978-2013. *J Natl Cancer Inst*. 2018;110(4).
22. Amant F, Moerman P, Neven P, Timmerman D, Van Limbergen E, Vergote I. Endometrial cancer. *The Lancet*. 2005 Aug;366(9484):491–505.
23. Yang X, Wang J. The Role of Metabolic Syndrome in Endometrial Cancer: A Review. *Front Oncol*. 2019 Aug 8;9.
24. Davidson B. Endometrial cancer: Pathology and genetics. In: *Encyclopedia of Cancer*. 2018.
25. Banno K, Yanokura M, Kobayashi Y, Kawaguchi M, Nomura H, Hirasawa A, et al. Endometrial Cancer as a Familial Tumor: Pathology and Molecular Carcinogenesis (Review). *Curr Genomics*. 2009;10(2).
26. G. N, G. A. Hereditary syndromes and gynecological cancers. the relevance of the gynecologist in his detection. *International Journal of Gynecology and Obstetrics*. 2018;143(Supplement 3).
27. Frank TS, Critchfield GC. Hereditary risk of women's cancers. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2002;16(5).
28. K. Frey M, A. Biewald M, J. Worley M, S. Taylor J, N. Lin S, Holcomb K. Lynch Syndrome: Awareness among Medical Students at a United States Medical School. *Curr Womens Health Rev*. 2012;8(3).

29. Ryan NA, McMahon RF, Ramchander NC, Seif MW, Evans DG, Crosbie EJ. Lynch syndrome for the gynaecologist. *The Obstetrician & Gynaecologist*. 2021;23(1).
30. Cerretelli G, Ager A, Arends MJ, Frayling IM. Molecular pathology of Lynch syndrome. Vol. 250, *Journal of Pathology*. 2020.
31. Pastor DM, Schlom J. Immunology of Lynch Syndrome. Vol. 23, *Current Oncology Reports*. 2021.
32. Ryan NAJ, Blake D, Cabrera-Dandy M, Glaire MA, Evans DG, Crosbie EJ. The prevalence of Lynch syndrome in women with endometrial cancer: A systematic review protocol. *Syst Rev*. 2018;7(1).
33. Li X, Liu G, Wu W. Recent advances in Lynch syndrome. Vol. 10, *Experimental Hematology and Oncology*. 2021.
34. Matanes E, Volodarsky-Perel A, Eisenberg N, Rottenstreich M, Yasmeen A, Mitric C, et al. Endometrial Cancer in Germline BRCA Mutation Carriers: A Systematic Review and Meta-analysis. Vol. 28, *Journal of Minimally Invasive Gynecology*. 2021.
35. Vietri MT, D'Elia G, Caliendo G, Casamassimi A, Federico A, Passariello L, et al. Prevalence of mutations in BRCA and MMR genes in patients affected with hereditary endometrial cancer. *Medical Oncology*. 2021;38(2).
36. Kitson SJ, Baflogil C, Ryan NAJ, Lalloo F, Woodward ER, Clayton RD, et al. BRCA1 and BRCA2 pathogenic variant carriers and endometrial cancer risk: A cohort study. *Eur J Cancer*. 2020;136.
37. Wu Y, Wang J, Ge L, Hu Q, Curcio M. Significance of a PTEN Mutational Status-Associated Gene Signature in the Progression and Prognosis of Endometrial Carcinoma. *Oxid Med Cell Longev*. 2022;2022.
38. Bian X, Gao J, Luo F, Rui C, Zheng T, Wang D, et al. PTEN deficiency sensitizes endometrioid endometrial cancer to compound PARP-PI3K inhibition but not PARP inhibition as monotherapy. *Oncogene*. 2018;37(3).
39. Westin SN, Ju Z, Broaddus RR, Krakstad C, Li J, Pal N, et al. PTEN loss is a context-dependent outcome determinant in obese and non-obese endometrioid endometrial cancer patients. *Mol Oncol*. 2015;9(8).
40. Davies C, Pan H, Godwin J, Gray R, Arriagada R, Raina V, et al. Long-term effects of continuing adjuvant tamoxifen to 10 years versus stopping at 5 years after diagnosis of oestrogen receptor-positive breast cancer: ATLAS, a randomised trial. *The Lancet*. 2013 Mar;381(9869):805–16.
41. Cohen I. Endometrial pathologies associated with postmenopausal tamoxifen treatment. *Gynecol Oncol*. 2004 Aug;94(2):256–66.
42. Bergman L, Beelen ML, Gallee MP, Hollema H, Benraadt J, van Leeuwen FE. Risk and prognosis of endometrial cancer after tamoxifen for breast cancer. *The Lancet*. 2000 Sep;356(9233):881–7.

43. Bray F, Ferlay J, Laversanne M, Brewster DH, Gombe Mbalawa C, Kohler B, et al. Cancer Incidence in Five Continents: Inclusion criteria, highlights from Volume X and the global status of cancer registration. *Int J Cancer*. 2015 Nov 1;137(9):2060–71.
44. Haggerty AF, Sarwer DB, Schmitz KH, Ko EM, Allison KC, Chu CS. Obesity and Endometrial Cancer: A Lack of Knowledge but Opportunity for Intervention. *Nutr Cancer*. 2017;69(7).
45. Onstad MA, Schmandt RE, Lu KH. Addressing the role of obesity in endometrial cancer risk, prevention, and treatment. Vol. 34, *Journal of Clinical Oncology*. 2016.
46. Simpson AN, Lennox G. Highlighting obesity as a risk factor for endometrial cancer. Vol. 193, *CMAJ*. 2021.
47. Calle EE, Rodriguez C, Walker-Thurmond K, Thun MJ. Overweight, Obesity, and Mortality from Cancer in a Prospectively Studied Cohort of U.S. Adults. *New England Journal of Medicine*. 2003 Apr 24;348(17):1625–38.
48. Hjartåker A, Adami HO, Lund E, Weiderpass E. Body mass index and mortality in a prospectively studied cohort of scandinavian women: The women’s lifestyle and health cohort study. *Eur J Epidemiol*. 2005;20(9).
49. Von Gruenigen VE, Gil KM, Frasure HE, Jenison EL, Hopkins MP. The impact of obesity and age on quality of life in gynecologic surgery. *Am J Obstet Gynecol*. 2005;193(4).
50. Lavaud P, Fedida B, Canlorbe G, Bendifallah S, Darai E, Thomassin-Naggara I. Preoperative MR imaging for ESMO-ESGO-ESTRO classification of endometrial cancer. *Diagn Interv Imaging*. 2018 Jun 1;99(6):387–96.
51. Morice P, Leary A, Creutzberg C, Abu-Rustum N, Darai E. Endometrial cancer. *The Lancet*. 2016 Mar;387(10023):1094–108.
52. Esposito K, Chiodini P, Capuano A, Bellastella G, Maiorino MI, Giugliano D. Metabolic syndrome and endometrial cancer: a meta-analysis. *Endocrine*. 2014 Feb 3;45(1):28–36.
53. Kitson SJ, Lindsay J, Sivalingam VN, Lunt M, Ryan NAJ, Edmondson RJ, et al. The unrecognized burden of cardiovascular risk factors in women newly diagnosed with endometrial cancer: A prospective case control study. *Gynecol Oncol*. 2018 Jan;148(1):154–60.
54. Kitson SJ, Lindsay J, Sivalingam VN, Rutter MK, Crosbie EJ. High prevalence of metabolic syndrome in women newly diagnosed with endometrial cancer. *Gynecol Oncol Rep*. 2018 Nov;26:109–10.
55. Cuny T, de Herder W, Barlier A, Hofland LJ. Role of the tumor microenvironment in digestive neuroendocrine tumors. *Endocr Relat Cancer*. 2018 Nov;25(11):R519–44.
56. Meczekalski B, Pérez-Roncero GR, López-Baena MT, Chedraui P, Pérez-López FR. The polycystic ovary syndrome and gynecological cancer risk. *Gynecological Endocrinology*. 2020 Apr 2;36(4):289–93.
57. Yin W, Falconer H, Yin L, Xu L, Ye W. Association Between Polycystic Ovary Syndrome and Cancer Risk. *JAMA Oncol*. 2019 Jan 1;5(1):106.

58. Perez-Lopez FR, Pasupuleti V, Gianuzzi X, Palma-Ardiles G, Hernandez-Fernandez W, Hernandez A V. Systematic review and meta-analysis of the effect of metformin treatment on overall mortality rates in women with endometrial cancer and type 2 diabetes mellitus. *Maturitas*. 2017 Jul;101:6–11.
59. Ali AT. Reproductive factors and the risk of endometrial cancer. Vol. 24, *International Journal of Gynecological Cancer*. 2014.
60. Barry JA, Azizia MM, Hardiman PJ. Risk of endometrial, ovarian and breast cancer in women with polycystic ovary syndrome: A systematic review and meta-analysis. Vol. 20, *Human Reproduction Update*. 2014.
61. Sponholtz TR, Palmer JR, Rosenberg L, Hatch EE, Adams-Campbell LL, Wise LA. Reproductive factors and incidence of endometrial cancer in U.S. black women. *Cancer Causes & Control*. 2017 Jun 30;28(6):579–88.
62. Wu Y, Sun W, Liu H, Zhang D. Age at Menopause and Risk of Developing Endometrial Cancer: A Meta-Analysis. *Biomed Res Int*. 2019 May 29;2019:1–13.
63. Setiawan VW, Pike MC, Kolonel LN, Nomura AM, Goodman MT, Henderson BE. Racial/Ethnic Differences in Endometrial Cancer Risk: The Multiethnic Cohort Study. *Am J Epidemiol*. 2006 Nov 16;165(3):262–70.
64. Cree IA, White VA, Indave BI, Lokuhetty D. Revising the WHO classification: female genital tract tumours. Vol. 76, *Histopathology*. 2020.
65. Trimble CL, Kauderer J, Zaino R, Silverberg S, Lim PC, Burke JJ, et al. Concurrent endometrial carcinoma in women with a biopsy diagnosis of atypical endometrial hyperplasia: A gynecologic oncology group study. *Cancer*. 2006;106(4).
66. Lax SF. Neues in der WHO-Klassifikation 2014 der Tumoren des Corpus uteri. *Pathologe*. 2016 Nov 13;37(6):500–11.
67. Kendall BS, Ronnett BM, Isacson C, Cho KR, Hedrick L, Diener-West M, et al. Reproducibility of the diagnosis of endometrial hyperplasia, atypical hyperplasia, and well-differentiated carcinoma. *American Journal of Surgical Pathology*. 1998;22(8).
68. Jarboe EA, Mutter GL. Endometrial intraepithelial neoplasia. *Semin Diagn Pathol*. 2010 Nov;27(4):215–25.
69. Hamilton CA, Cheung MK, Osann K, Chen L, Teng NN, Longacre TA, et al. Uterine papillary serous and clear cell carcinomas predict for poorer survival compared to grade 3 endometrioid corpus cancers. *Br J Cancer*. 2006;94(5).
70. Cirisano FD, Robboy SJ, Dodge RK, Bentley RC, Krigman HR, Synan IS, et al. Epidemiologic and Surgicopathologic Findings of Papillary Serous and Clear Cell Endometrial Cancers When Compared to Endometrioid Carcinoma. *Gynecol Oncol*. 1999 Sep;74(3):385–94.
71. Gadducci A, Tana R, Cosio S, Fanucchi A, Genazzani AR. Molecular target therapies in endometrial cancer: From the basic research to the clinic. Vol. 24, *Gynecological Endocrinology*. 2008.

72. Wang J, Wieslander C, Hansen G, Cass I, Vasilev S, Holschneider CH. Thin endometrial echo complex on ultrasound does not reliably exclude type 2 endometrial cancers. In: Gynecologic Oncology. 2006.
73. Grigoriou O, Kalovidourous A, Papadias C, Antoniou G, Antonaki V, Giannikos L. Transvaginal sonography of the endometrium in women with postmenopausal bleeding. Maturitas. 1996;23(1).
74. Jongen VHWM, Briët JM, De Jong RA, Joppe E, Ten Hoor KA, Boezen HM, et al. Aromatase, cyclooxygenase 2, HER-2/neu, and P53 as prognostic factors in endometrioid endometrial cancer. International Journal of Gynecological Cancer. 2009;19(4).
75. Zheng W, Cao P, Zheng M, Kramer EE, Godwin TA. p53 Overexpression and bcl-2 persistence in endometrial carcinoma: Comparison of papillary serous and endometrioid subtypes. Gynecol Oncol. 1996;61(2).
76. Boruta DM, Gehrig PA, Fader AN, Olawaiye AB. Management of women with uterine papillary serous cancer: A Society of Gynecologic Oncology (SGO) review. Gynecol Oncol. 2009 Oct;115(1):142–53.
77. Fadare O, Zheng W, Crispens MA, Jones HWI, Khabele D, Gwin K, et al. Morphologic and other clinicopathologic features of endometrial clear cell carcinoma: a comprehensive analysis of 50 rigorously classified cases. Am J Cancer Res. 2013;3(1).
78. Lee S, Piskorz AM, Le Page C, Mes Masson AM, Provencher D, Huntsman D, et al. Calibration and optimization of p53, WT1, and Napsin A Immunohistochemistry ancillary tests for histotyping of ovarian carcinoma: Canadian Immunohistochemistry Quality Control (CIQC) experience. International Journal of Gynecological Pathology. 2016;35(3).
79. Altrabulsi B, Malpica A, Deavers MT, Bodurka DC, Broaddus R, Silva EG. Undifferentiated Carcinoma of the Endometrium. American Journal of Surgical Pathology. 2005 Oct;29(10):1316–21.
80. McCluggage WG. Ten problematical issues identified by pathology review for multidisciplinary gynaecological oncology meetings. Vol. 65, Journal of Clinical Pathology. 2012.
81. Stewart CJR, Doherty DA, Havlat M, Koay MHE, Leung YC, Naran A, et al. Transtubal spread of endometrial carcinoma: Correlation of intra-luminal tumour cells with tumour grade, peritoneal fluid cytology, and extra-uterine metastasis. Pathology. 2013;45(4).
82. Ramalingam P, Masand RP, Euscher ED, Malpica A. Undifferentiated Carcinoma of the Endometrium: An Expanded Immunohistochemical Analysis Including PAX-8 and Basal-Like Carcinoma Surrogate Markers. International Journal of Gynecological Pathology. 2016;35(5).
83. Altrabulsi B, Malpica A, Deavers MT, Bodurka DC, Broaddus R, Silva EG. Undifferentiated Carcinoma of the Endometrium. American Journal of Surgical Pathology. 2005 Oct;29(10):1316–21.

84. Silverberg SG, Major FJ, Blessing JA, Fetter B, Askin FB, Liao SY, et al. Carcinosarcoma (Malignant Mixed Mesodermal Tumor) of the Uterus. *International Journal of Gynecological Pathology*. 1990 Jan;9(1):1–19.
85. Macasaet MA, Waxman M, Fruchter RG, Boyce J, Hong P, Nicastrì AD, et al. Prognostic factors in malignant mesodermal (Mullerian) mixed tumors of the uterus. *Gynecol Oncol*. 1985 Jan;20(1):32–42.
86. Silverberg SG, Major FJ, Blessing JA, Fetter B, Askin FB, Liao SY, et al. Carcinosarcoma (Malignant Mixed Mesodermal Tumor) of the Uterus. *International Journal of Gynecological Pathology*. 1990 Jan;9(1):1–19.
87. Silverberg SG, Major FJ, Blessing JA, Fetter B, Askin FB, Liao SY, et al. Carcinosarcoma (Malignant Mixed Mesodermal Tumor) of the Uterus. *International Journal of Gynecological Pathology*. 1990 Jan;9(1):1–19.
88. Weinstein JN, Collisson EA, Mills GB, Shaw KRM, Ozenberger BA, Ellrott K, et al. The Cancer Genome Atlas Pan-Cancer analysis project. *Nat Genet*. 2013 Oct 26;45(10):1113–20.
89. Levine DA. Integrated genomic characterization of endometrial carcinoma. *Nature*. 2013 May 2;497(7447):67–73.
90. Le Gallo M, Bell DW. The Emerging Genomic Landscape of Endometrial Cancer. *Clin Chem*. 2014 Jan 1;60(1):98–110.
91. Bosse T, Nout RA, McAlpine JN, McConechy MK, Britton H, Hussein YR, et al. Molecular Classification of Grade 3 Endometrioid Endometrial Cancers Identifies Distinct Prognostic Subgroups. *American Journal of Surgical Pathology*. 2018;42(5).
92. Hussein YR, Weigelt B, Levine DA, Schoolmeester JK, Dao LN, Balzer BL, et al. Clinicopathological analysis of endometrial carcinomas harboring somatic POLE exonuclease domain mutations. *Modern Pathology*. 2015;28(4).
93. Levine DA. Integrated genomic characterization of endometrial carcinoma. *Nature*. 2013 May 2;497(7447):67–73.
94. Konopka B, Janiec-Jankowska A, Czapczak D, Paszko Z, Bidziński M, Olszewski W, et al. Molecular genetic defects in endometrial carcinomas: Microsatellite instability, PTEN and beta-catenin (CTNNB1) genes mutations. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2007;133(6).
95. Zigelboim I, Goodfellow PJ, Gao F, Gibb RK, Powell MA, Rader JS, et al. Microsatellite instability and epigenetic inactivation of MLH1 and outcome of patients with endometrial carcinomas of the endometrioid type. *Journal of Clinical Oncology*. 2007;25(15).
96. Zhao S, Choi M, Overton JD, Bellone S, Roque DM, Cocco E, et al. Landscape of somatic single-nucleotide and copy-number mutations in uterine serous carcinoma. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2013 Feb 19;110(8):2916–21.
97. Kuhn E, Wu RC, Guan B, Wu G, Zhang J, Wang Y, et al. Identification of molecular pathway aberrations in uterine serous carcinoma by genome-wide analyses. *J Natl Cancer Inst*. 2012;104(19).

98. Hag-Yahia N, Gemer O, Eitan R, Raban O, Vaknin Z, Levy T, et al. Age is an independent predictor of outcome in endometrial cancer patients: An Israeli Gynecology Oncology Group cohort study. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2021 Mar 30;100(3):444–52.
99. Epstein E, Fischerova D, Valentin L, Testa AC, Franchi D, Sladkevicius P, et al. Ultrasound characteristics of endometrial cancer as defined by International Endometrial Tumor Analysis (IETA) consensus nomenclature: prospective multicenter study. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology*. 2018 Jun;51(6):818–28.
100. Ghosh A, Sankar Dutta S, Shaikh S, Kumar M. STUDY TO CORRELATE HISTOPATHOLOGICAL FINDINGS WITH ENDOMETRIAL THICKNESS EVALUATED BY TRANSVAGINAL SONOGRAPHY IN POST MENOPAUSAL BLEEDING. *Glob J Res Anal*. 2022;
101. Bradley LD, Falcone T, Magen AB. Radiographic imaging techniques for the diagnosis of abnormal uterine bleeding. *Obstet Gynecol Clin North Am*. 2000;27(2).
102. Alcázar JL, Castillo G, Mínguez JÁ, Galán MJ. Endometrial blood flow mapping using transvaginal power Doppler sonography in women with postmenopausal bleeding and thickened endometrium. *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*. 2003;21(6).
103. Van Den Bosch T, Verbakel JY, Valentin L, Wynants L, De Cock B, Pascual MA, et al. Typical ultrasound features of various endometrial pathologies described using International Endometrial Tumor Analysis (IETA) terminology in women with abnormal uterine bleeding. *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*. 2021;57(1).
104. Paul F, Mol BWJ, Brlmann HAM, Peter M Heintz A. The accuracy of endometrial sampling in the diagnosis of patients with endometrial carcinoma and hyperplasia: A meta-analysis. *Cancer*. 2000;89(8).
105. Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia. *Oncoguía SEGO: Cáncer de endometrio*. 2023. ISBN: 978-84-09-40278-6 Depósito Legal: M-18341-2022 .
106. Van Dongen H, De Kroon CD, Jacobi CE, Trimboos JB, Jansen FW. Diagnostic hysteroscopy in abnormal uterine bleeding: A systematic review and meta-analysis. Vol. 114, *BJOG: An International Journal of Obstetrics and Gynaecology*. 2007.
107. Costas L, Frias-Gomez J, Guardiola M, Benavente Y, Pineda M, Pavón MÁ, et al. New perspectives on screening and early detection of endometrial cancer. *Int J Cancer*. 2019 Dec 15;145(12):3194–206.
108. Leitao MM, Kehoe S, Barakat RR, Alektiar K, Gattoc LP, Rabbitt C, et al. Comparison of D&C and office endometrial biopsy accuracy in patients with FIGO grade 1 endometrial adenocarcinoma. *Gynecol Oncol*. 2009;113(1).
109. Lee DO, Jung MH, Kim HY. Prospective comparison of biopsy results from curettage and hysteroscopy in postmenopausal uterine bleeding. *J Obstet Gynaecol Res*. 2011;37(10).
110. Fung MFK, Reid A, Faught W, Le T, Chenier C, Verma S, et al. Prospective longitudinal study of ultrasound screening for endometrial abnormalities in women with breast cancer receiving tamoxifen. *Gynecol Oncol*. 2003;91(1).
111. Møller P, Seppälä T, Bernstein I, Holinski-Feder E, Sala P, Evans DG, et al. Cancer incidence and survival in Lynch syndrome patients receiving colonoscopic and

gynaecological surveillance: First report from the prospective Lynch syndrome database. *Gut*. 2017;66(3).

112. Pecorelli S. Corrigendum to “Revised FIGO staging for carcinoma of the vulva, cervix, and endometrium”. [*International Journal of Gynecology and Obstetrics* (2009) 105: 103-104] (DOI:10.1016/j.ijgo.2009.02.012). Vol. 108, *International Journal of Gynecology and Obstetrics*. 2010.
113. Farghali MM, Allam IS, Abdelazim IA, El-Kady OS, Rashed AR, Gareer WY, et al. Accuracy of Sentinel Node in Detecting Lymph Node Metastasis in Primary Endometrial Carcinoma. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*. 2015 Oct 6;16(15):6691–6.
114. Eriksson LSE, Lindqvist PG, Flöter Rådestad A, Dueholm M, Fischerova D, Franchi D, et al. Transvaginal ultrasound assessment of myometrial and cervical stromal invasion in women with endometrial cancer: Interobserver reproducibility among ultrasound experts and gynecologists. *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*. 2015;45(4).
115. Watanabe Y, Satou T, Nakai H, Etoh T, Dote K, Fujinami N, et al. Evaluation of parametrial spread in endometrial carcinoma. *Obstetrics and Gynecology*. 2010;116(5).
116. Takano M, Ochi H, Takei Y, Miyamoto M, Hasumi Y, Kaneta Y, et al. Surgery for endometrial cancers with suspected cervical involvement: Is radical hysterectomy needed (a GOTIC study)? *Br J Cancer*. 2013;109(7).
117. Zivanovic O, Khoury-Collado F, Abu-Rustum NR, Gemignani ML. Sentinel Lymph Node Biopsy in the Management of Vulvar Carcinoma, Cervical Cancer, and Endometrial Cancer. *Oncologist*. 2009;14(7).
118. Cordero García JM, López de la Manzanara Cano CA, García Vicente AM, Garrido Esteban RA, Palomar Muñoz A, Talavera Rubio MP, et al. Study of the sentinel node in endometrial cancer at early stages: Preliminary results. *Revista Española de Medicina Nuclear e Imagen Molecular (English Edition)*. 2012;31(5).
119. Efficacy of systematic pelvic lymphadenectomy in endometrial cancer (MRC ASTEC trial): a randomised study. *The Lancet*. 2009;373(9658).
120. Watari H, Katayama H, Shibata T, Ushijima K, Satoh T, Onda T, et al. Phase III trial to confirm the superiority of pelvic and para-aortic lymphadenectomy to pelvic lymphadenectomy alone for endometrial cancer: Japan Clinical Oncology Group Study 1412 (SEPAL-P3). *Jpn J Clin Oncol*. 2017;47(10).
121. Emons G, Kim JW, Weide K, De Gregorio N, Wimberger P, Trillsch F, et al. Endometrial Cancer Lymphadenectomy Trial (ECLAT) (pelvic and para-aortic lymphadenectomy in patients with stage I or II endometrial cancer with high risk of recurrence; AGO-OP.6). *International Journal of Gynecological Cancer*. 2021;31(7).
122. Kumar S, Podratz KC, Bakkum-Gamez JN, Dowdy SC, Weaver AL, McGree ME, et al. Prospective assessment of the prevalence of pelvic, paraaortic and high paraaortic lymph node metastasis in endometrial cancer. *Gynecol Oncol*. 2014;132(1).

123. Abu-Rustum NR, Gomez JD, Alektiar KM, Soslow RA, Hensley ML, Leitao MM, et al. The incidence of isolated paraaortic nodal metastasis in surgically staged endometrial cancer patients with negative pelvic lymph nodes. *Gynecol Oncol.* 2009;115(2).
124. Cusimano MC, Vicus D, Pulman K, Maganti M, Bernardini MQ, Bouchard-Fortier G, et al. Assessment of Sentinel Lymph Node Biopsy vs Lymphadenectomy for Intermediate-And High-Grade Endometrial Cancer Staging. *JAMA Surg.* 2021;156(2).
125. Persson J, Salehi S, Bollino M, Lönnerfors C, Falconer H, Geppert B. Pelvic Sentinel lymph node detection in High-Risk Endometrial Cancer (SHREC-trial)—the final step towards a paradigm shift in surgical staging. *Eur J Cancer.* 2019;116.
126. Mariani A, Dowdy SC, Cliby WA, Gostout BS, Jones MB, Wilson TO, et al. Prospective assessment of lymphatic dissemination in endometrial cancer: A paradigm shift in surgical staging. *Gynecol Oncol.* 2008;109(1).
127. Fujimoto T, Nanjyo H, Nakamura A, Yokoyama Y, Takano T, Shoji T, et al. Para-aortic lymphadenectomy may improve disease-related survival in patients with multipositive pelvic lymph node stage IIIC endometrial cancer. *Gynecol Oncol.* 2007;107(2).
128. Havrilesky LJ, Cragun JM, Calingaert B, Synan I, Secord AA, Soper JT, et al. Resection of lymph node metastases influences survival in stage IIIC endometrial cancer. *Gynecol Oncol.* 2005;99(3).
129. Shih KK, Yun E, Gardner GJ, Barakat RR, Chi DS, Leitao MM. Surgical cytoreduction in stage IV endometrioid endometrial carcinoma. *Gynecol Oncol.* 2011 Sep;122(3):608–11.
130. Rajkumar S, Nath R, Lane G, Mehra G, Begum S, Sayasneh A. Advanced stage (IIIC/IV) endometrial cancer: Role of cytoreduction and determinants of survival. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology.* 2019 Mar;234:26–31.
131. Wortman BG, Creutzberg CL, Putter H, Jürgenliemk-Schulz IM, Jobsen JJ, Lutgens LCHW, et al. Ten-year results of the PORTEC-2 trial for high-intermediate risk endometrial carcinoma: improving patient selection for adjuvant therapy. *Br J Cancer.* 2018;119(9).
132. Randall ME, Filiaci V, McMeekin DS, Von Gruenigen V, Huang H, Yashar CM, et al. Phase III trial: Adjuvant pelvic radiation therapy versus vaginal brachytherapy plus paclitaxel/ carboplatin in high-intermediate and high-risk early stage endometrial cancer. *Journal of Clinical Oncology.* 2019;37(21).
133. de Boer SM, Powell ME, Mileskin L, Katsaros D, Bessette P, Haie-Meder C, et al. Adjuvant chemoradiotherapy versus radiotherapy alone in women with high-risk endometrial cancer (PORTEC-3): patterns of recurrence and post-hoc survival analysis of a randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2019;20(9).
134. Zavitsanos PJ, Leonard KL. Patterns of care in women with high-intermediate risk endometrioid adenocarcinoma in the PORTEC-2 era: A SEER database analysis. *Brachytherapy.* 2017 Jan;16(1):109–15.
135. Creutzberg CL, Van Stiphout RGPM, Nout RA, Lutgens LCHW, Jürgenliemk-Schulz IM, Jobsen JJ, et al. Nomograms for prediction of outcome with or without adjuvant radiation therapy for patients with endometrial cancer: A pooled analysis of PORTEC-1

and PORTEC-2 trials. In: International Journal of Radiation Oncology Biology Physics. 2015.

136. Correction: Adjuvant chemoradiotherapy versus radiotherapy alone for women with high-risk endometrial cancer (PORTEC-3): final results of an international, open-label, multicentre, randomised, phase 3 trial (The Lancet Oncology (2018) 19(3) (295–309) (S1470204518300792) (10.1016/S1470-2045(18)30079-2)). Vol. 19, The Lancet Oncology. 2018.
137. Matei D, Filiaci V, Randall ME, Mutch D, Steinhoff MM, DiSilvestro PA, et al. Adjuvant Chemotherapy plus Radiation for Locally Advanced Endometrial Cancer. New England Journal of Medicine. 2019;380(24).
138. Zola P, Ciccone G, Piovano E, Fuso L, Di Cuonzo D, Castiglione A, et al. Effectiveness of Intensive Versus Minimalist Follow-Up Regimen on Survival in Patients With Endometrial Cancer (TOTEM Study): A Randomized, Pragmatic, Parallel Group, Multicenter Trial. Journal of Clinical Oncology. 2022 Nov 20;40(33):3817–27.
139. Mahdi H, Munkarah AR, Ali-Fehmi R, Woessner J, Shah SN, Moslemi-Kebria M. Tumor size is an independent predictor of lymph node metastasis and survival in early stage endometrioid endometrial cancer. Arch Gynecol Obstet. 2015;292(1).
140. Todo Y, Watari H, Okamoto K, Hareyama H, Minobe S, Kato H, et al. Tumor volume successively reflects the state of disease progression in endometrial cancer. Gynecol Oncol. 2013;129(3).
141. Coronado PJ, Santiago-López J de, Santiago-García J de, Méndez R, Fasero M, Herraiz MA. Tumoral volume measured preoperatively by magnetic resonance imaging is related to survival in endometrial cancer. Radiol Oncol. 2021 Jan 12;55(1):35–41.
142. Suzuki C, Jacobsson H, Hatschek T, Torkzad MR, Bodén K, Eriksson-Aim Y, et al. Radiologic measurements of tumor response to treatment: Practical approaches and limitations. Radiographics. 2008;28(2).
143. Canlorbe G, Bendifallah S, Laas E, Raimond E, Graesslin O, Hudry D, et al. Tumor Size, an Additional Prognostic Factor to Include in Low-Risk Endometrial Cancer: Results of a French Multicenter Study. Ann Surg Oncol. 2016;23(1).
144. Chattopadhyay S, Cross P, Nayar A, Galaal K, Naik R. Tumor size: A better independent predictor of distant failure and death than depth of myometrial invasion in international federation of gynecology and obstetrics stage I endometrioid endometrial cancer. International Journal of Gynecological Cancer. 2013;23(4).
145. THIEME SF, COLLETTINI F, SEHOULI J, BIOCCA L, LELLA A, WAGNER M, et al. Preoperative Evaluation of Myometrial Invasion in Endometrial Carcinoma: Prospective Intra-individual Comparison of Magnetic Resonance Volumetry, Diffusion-weighted and Dynamic Contrast-enhanced Magnetic Resonance Imaging. Anticancer Res. 2018 Aug 30;38(8):4813–7.
146. Bollineni VR, Ytre-Hauge S, Bollineni-Balabay O, Salvesen HB, Haldorsen IS. High Diagnostic Value of <sup>18</sup>F-FDG PET/CT in Endometrial Cancer: Systematic Review and Meta-Analysis of the Literature. Journal of Nuclear Medicine. 2016 Jun;57(6):879–85.

147. Luo Y, Mei D, Gong J, Zuo M, Guo X. Multiparametric MRI-Based Radiomics Nomogram for Predicting Lymphovascular Space Invasion in Endometrial Carcinoma. *Journal of Magnetic Resonance Imaging*. 2020;52(4).
148. Xu X, Li H, Wang S, Fang M, Zhong L, Fan W, et al. Multiplanar MRI-Based Predictive Model for Preoperative Assessment of Lymph Node Metastasis in Endometrial Cancer. *Front Oncol*. 2019;9.
149. Ytre-Hauge S, Dybvik JA, Lundervold A, Salvesen ØO, Krakstad C, Fasmer KE, et al. Preoperative tumor texture analysis on MRI predicts high-risk disease and reduced survival in endometrial cancer. *Journal of Magnetic Resonance Imaging*. 2018;48(6).
150. Lambregts DMJ, Beets GL, Maas M, Curvo-Semedo L, Kessels AGH, Thywissen T, et al. Tumour ADC measurements in rectal cancer: effect of ROI methods on ADC values and interobserver variability. *Eur Radiol*. 2011 Dec 7;21(12):2567–74.
151. Fasmer KE, Hodneland E, Dybvik JA, Wagner-Larsen K, Trovik J, Salvesen Ø, et al. Whole-Volume Tumor <scp>MRI</scp> Radiomics for Prognostic Modeling in Endometrial Cancer. *Journal of Magnetic Resonance Imaging*. 2021 Mar 16;53(3):928–37.
152. Todo Y, Kato H, Kaneuchi M, Watari H, Takeda M, Sakuragi N. Survival effect of para-aortic lymphadenectomy in endometrial cancer (SEPAL study): a retrospective cohort analysis. *The Lancet*. 2010 Apr;375(9721):1165–72.
153. Bristow RE, Zahurak ML, Alexander CJ, Zellars RC, Montz FJ. FIGO stage IIIC endometrial carcinoma: Resection of macroscopic nodal disease and other determinants of survival. *International Journal of Gynecologic Cancer*. 2003 Aug 1;13(5):664–72.
154. Panici PB, Basile S, Maneschi F, Lissoni AA, Signorelli M, Scambia G, et al. Systematic Pelvic Lymphadenectomy vs No Lymphadenectomy in Early-Stage Endometrial Carcinoma: Randomized Clinical Trial. *JNCI Journal of the National Cancer Institute*. 2008 Dec 3;100(23):1707–16.
155. Uccella S, Podratz KC, Aletti GD, Mariani A. Systematic Pelvic Lymphadenectomy vs No Lymphadenectomy in Early-Stage Endometrial Carcinoma: Randomized Clinical Trial. *JNCI Journal of the National Cancer Institute*. 2009 Jun 16;101(12):897–8.
156. Kim M, Choi C, Kim K, Lim MC, Park JY, Hong JH, et al. Three-Year Recurrence-Free Survival in Patients With a Very Low Risk of Endometrial Cancer Who Did Not Undergo Lymph Node Dissection (Tree Retro). *International Journal of Gynecological Cancer*. 2018 Jul;28(6):1123–9.
157. Matsushita C, Fujiwara H, Takei Y, Saga Y, Machida S, Taneichi A, et al. New criteria for the omission of lymphadenectomy in endometrioid carcinoma. *International Journal of Gynecologic Cancer*. 2019 Mar;29(3):541–6.
158. Body N, Lavoué V, De Kerdaniel O, Foucher F, Henno S, Cauchois A, et al. Are preoperative histology and MRI useful for classification of endometrial cancer risk? *BMC Cancer*. 2016 Dec 19;16(1):498.

159. Helpman L, Kupets R, Covens A, Saad RS, Khalifa MA, Ismiil N, et al. Assessment of endometrial sampling as a predictor of final surgical pathology in endometrial cancer. *Br J Cancer*. 2014;110(3).
160. Shiozaki T, Miwa M, Sakuma T, Suzuki K, Kogiku A, Yamamoto K, et al. Correlation between pre-operative and final histological diagnosis on endometrial cancer. *International Journal of Gynecological Cancer*. 2019;29(5).
161. Laban M, Nassar S, Elsayed J, Hassanin AS. Correlation between pre-operative diagnosis and final pathological diagnosis of endometrial malignancies; impact on primary surgical treatment. *European Journal of Obstetrics and Gynecology and Reproductive Biology*. 2021;263.
162. Bouche C, David MG, Salleron J, Rauch P, Leufflen L, Buhler J, et al. Evaluation of pre-therapeutic assessment in endometrial cancer staging. *Diagnostics*. 2020;10(12).

## ANEXO 1: Dictamen comité

**JUNTA DE ANDALUCÍA** **CONSEJERÍA DE SALUD Y FAMILIAS**

**DICTAMEN ÚNICO EN LA COMUNIDAD AUTÓNOMA DE ANDALUCÍA**

D/D<sup>a</sup>: María Dolores Santos Rubio como secretaria/o/a del CEI Provincial de Huelva

**CERTIFICA**

Que este Comité ha evaluado la propuesta del promotor/investigador (No hay promotor/a asociado/a) para realizar el estudio de investigación titulado:

TÍTULO DEL ESTUDIO:	ANÁLISIS DEL VOLUMEN TUMORAL EN RESONANCIA MAGNÉTICA PREQUIRÚRGICA COMO FACTOR PRONÓSTICO INDEPENDIENTE EN EL CÁNCER DE ENDOMETRIO
Código de Protocolo:	ENDOMRMN
Código Interno:	2534-N 21
Protocolo, Versión:	2.0
HIF, Versión:	
CI, Versión:	

Y que considera que:

Se cumplen los requisitos necesarios de idoneidad del protocolo en relación con los objetivos del estudio y se ajusta a los principios éticos aplicables a este tipo de estudios.


La capacidad del/los investigador/a y los medios disponibles son apropiados para llevar a cabo el estudio.

Están justificadas los riesgos y molestias previsibles para los participantes.

Que los aspectos económicos involucradas en el proyecto, no interfieren con respecto a los postulados éticos.

Y que este Comité considera, que dicho estudio puede ser realizado en los Centros de la Comunidad Autónoma de Andalucía que se relacionan, para lo cual corresponde a la Dirección del Centro correspondiente determinar si la capacidad y los medios disponibles son apropiados para llevar a cabo el estudio.

Lo que firmo en Huelva a 21/01/2022



D/D<sup>a</sup>: María Dolores Santos Rubio, como Secretaria/o/a del CEI Provincial de Huelva



## ARTÍCULO 1

Debido a restricciones relativas a derechos de autor, el artículo “Role of tumor volume in endometrial cancer: An imaging analysis and prognosis significance” ha sido retirado de la tesis. En sustitución del mismo ofrecemos la siguiente información: referencia bibliográfica, enlace a la revista y resumen.

- López-González, E., Rodríguez-Jiménez, A., Gómez-Salgado, J., Daza-Manzano, C., Rojas-Luna, J. A., & Alvarez, R. M. (2023). Role of tumor volume in endometrial cancer: An imaging analysis and prognosis significance. In *International Journal of Gynecology & Obstetrics* (Vol. 163, Issue 3, pp. 840–846). Wiley. <https://doi.org/10.1002/ijgo.14954>

Enlace al texto completo: <https://doi.org/10.1002/ijgo.14954>

### RESUMEN:

#### Objective

To evaluate the prognostic value of tumor volume on preoperative MRI in endometrial cancer (EC) patients and its association with adverse prognostic factors and survival.

#### Methods

A retrospective observational study with 127 consecutive patients with endometrioid EC was carried out between 2016 and 2021 at Juan Ramón Jiménez University Hospital, Huelva (Spain). All patients underwent preoperative magnetic resonance imaging (MRI) for local staging. The tumor volume was analyzed on MRI by two different methods: by measuring the three maximum diameters of the tumor according to an ellipse formula and by manual region of interest in different sections; the ratio between tumor volume and uterus volume was also calculated as a third tool. The relationships between volume, prognostic factors, and survival were analyzed.

#### Results

A total of 127 patients with endometrioid EC underwent preoperative MRI and were included in the study. Tumor volume was significantly higher for deep myometrial invasion, cervical stromal involvement, infiltrated serosa, lymph node metastases, high-grade EC, and lymphovascular space involvement, advanced FIGO stage, and High Recurrence Risk Group ( $P < 0.001$ ). ROC curves showed that tumor volume greater than 25 cm<sup>3</sup> predicts lymph node metastases. Volume index greater than 17 cm<sup>3</sup> was associated with reduced disease-free survival ( $P < 0.001$ ) and overall survival ( $P < 0.003$ ). Multivariate analysis showed that the greatest tumor volume had an independent impact on recurrence (odds ratio [OR] 1.019, 95% confidence interval [CI] 1.005–1.032) and survival (OR 1.027, 95% CI 1.009–1.046).

## Conclusions

This study shows an important correlation between tumor volume on MRI and poor prognostic factors. Preoperative tumor volume on MRI is a valuable biomarker to be considered for management of EC.



#### OPEN ACCESS

EDITED BY  
Petra Zusterzeel,  
Radboud University Medical Centre,  
Netherlands

REVIEWED BY  
Komsun Suwannaruk,  
Thammasat University, Thailand  
Beant S. Gill,  
Independent researcher, Waldorf,  
United States  
Qian Du,  
GNS Healthcare, United States

\*CORRESPONDENCE  
Juan Gómez-Salgado  
[jsalgado@uhu.es](mailto:jsalgado@uhu.es)

RECEIVED 12 May 2023  
ACCEPTED 25 July 2023  
PUBLISHED 16 August 2023

CITATION  
López-González E, García-Jiménez R,  
Rodríguez-Jiménez A, Rojas-Luna JA,  
Daza-Manzano C and Gómez-Salgado J,  
Álvarez RM (2023) Analysis of correlation of  
pre-therapeutic assessment and the final  
diagnosis in endometrial cancer: role of  
tumor volume in the magnetic  
resonance imaging.  
*Front. Oncol.* 13:1219818.  
doi: 10.3389/fonc.2023.1219818

COPYRIGHT  
© 2023 López-González, García-Jiménez,  
Rodríguez-Jiménez, Rojas-Luna,  
Daza-Manzano, Gómez-Salgado and  
Álvarez. This is an open-access article  
distributed under the terms of the Creative  
Commons Attribution License (CC BY). The  
use, distribution or reproduction in other  
forums is permitted, provided the original  
author(s) and the copyright owner(s) are  
credited and that the original publication in  
this journal is cited, in accordance with  
accepted academic practice. No use,  
distribution or reproduction is permitted  
which does not comply with these terms.

## Analysis of correlation of pre-therapeutic assessment and the final diagnosis in endometrial cancer: role of tumor volume in the magnetic resonance imaging

Elga López-González<sup>1</sup>, Rocío García-Jiménez<sup>1</sup>,  
Alberto Rodríguez-Jiménez<sup>2</sup>, José Antonio Rojas-Luna<sup>1</sup>,  
Cinta Daza-Manzano<sup>1</sup>, Juan Gómez-Salgado<sup>3,4\*</sup>  
and Rosa María Álvarez<sup>5</sup>

<sup>1</sup>Gynaecological Oncology Unit, Department of Obstetrics and Gynaecology, Hospital Universitario Juan Ramón Jiménez, Huelva, Spain, <sup>2</sup>Department of Radiology, Hospital Universitario Juan Ramón Jiménez, Huelva, Spain, <sup>3</sup>Department of Sociology, Social Work and Public Health, Faculty of Labor Sciences, University of Huelva, Huelva, Spain, <sup>4</sup>Safety and Health Postgraduate Program, Universidad Espíritu Santo, Guayaquil, Ecuador, <sup>5</sup>Gynecological Oncology and Breast Cancer Unit, Department of Obstetrics and Gynecology, Hospital Universitario Santa Cristina, Madrid, Spain

**Objective:** To evaluate whether the introduction of tumor volume as new parameter in the MRI assessment could improve both concordance between preoperative and postoperative staging, and the identification of histological findings.

**Methods:** A retrospective observational study with 127 patients with endometrial cancer (EC) identified between 2016 and 2021 at the Juan Ramon Jimenez University Hospital, Huelva (Spain) was carried out. Tumor volume was measured in three ways. Analyses of Receiver Operating Characteristic (ROC) curve and the area under the curve (AUC) were performed.

**Results:** Although preoperative MRI had an 89.6% and 66.7% sensitivity for the detection of deep mucosal invasion and cervical stroma infiltration, preoperative assessment had an intraclass correlation coefficient of 0.517, underestimating tumor final stage in 12.6% of cases, with a poor agreement between preoperative MRI and postoperative staging ( $\kappa=0.082$ ) and low sensitivity (14.3%) for serosa infiltration. The cut-off values for all three volume parameters had good/excellent AUC (0.73-0.85), with high sensitivity (70-83%) and specificity (64-84%) values for all histopathological variables. Excellent/good agreement was found all volume parameters for the identification of deep myometrial invasion (0.71), cervical stroma infiltration (0.80), serosa infiltration (0.81), and lymph node metastases (0.81).

**Conclusion:** Tumor volume measurements have good predictive capacity to detect histopathological findings that affect final tumor staging and might play a crucial role in the preoperative assessment of patients with endometrial cancer in the future.

#### KEYWORDS

endometrial cancer, tumor volume, biopsy, magnetic resonance imaging, preoperative staging

## 1 Introduction

EC is the most common gynecological cancer in developed countries, with an increasing incidence rate over the past decades (1, 2). The overall five-year survival rate for initial stages ranges between 80–85% (2), and the prognosis depends on both an early diagnosis and an optimal management (3). An adequate pre-surgical assessment is one of the most important aspects in this regard. Preoperative evaluation based on endometrial biopsy and Magnetic Resonance Imaging (MRI) allows to assess whether the patient is an eligible candidate for surgery and to adjust its radicality as well (3). Attending to international recommendations, the standard surgical procedure for EC is a total hysterectomy and bilateral salpingo-oophorectomy, with the indication of lymphadenectomy being determined by several features such as tumor grade and uterine disease according to the FIGO stage (3). Although the Federation International of Gynecology and Obstetrics (FIGO) criteria recommends surgical staging for EC, pre-surgical assessment can limit the extent of this procedure, based on the probability of lymph node involvement and the risk of recurrence (4).

A problem that arises regarding the management of EC is the discrepancy between the preoperative test and the final postoperative diagnosis. For instance, the concordance rate for histology grade ranges from 60% to 80% (5–12). The largest published series including 1,804 patients found that the concordance rates for EC grades 1, 2, and 3, were 75%, 53%, and 52%, respectively. Regarding imaging testing, there is an underestimation of myometrial involvement above 50% in 21–25% of cases (13, 14). Furthermore, the substantial lymph-vascular space invasion (LVSI) status rarely matches that of the preoperative biopsy. Thus, correct pre-surgical evaluation is essential to avoid re-interventions or unnecessary lymphadenectomies, which increase surgical morbidity (15), as well as underdiagnosis which might increase recurrence and morbidity rates.

Therefore, our main objective was to evaluate whether the introduction of tumor volume as new parameter in the MRI assessment could improve both concordance between preoperative and postoperative staging, and the identification of histological findings, based on the histopathological examination of the surgical specimen as a *gold standard*. As a secondary objective, we wanted to identify variables which might be associated with a higher concordance between the preoperative and postoperative staging.

## 2 Methods

An observational, retrospective, cross-sectional study was conducted between January 2016 and December 2021, including 194 patients who had been diagnosed with endometrial cancer at the Juan Ramon Jimenez University Hospital, Huelva. The study received the approval of the local Institutional Review Board (2534-

**Abbreviations:** MRI, Magnetic Resonance Imaging; EC, Endometrial cancer; IARC, International Agency for Research on Cancer; FIGO, Federation International of Gynecology and Obstetrics; PB, Pipelle Biopsy; ROC, Receiver Operating Characteristic; ICC, intraclass correlation coefficients; BMI, body mass index.

N-21), and it was carried out following the ethical principles of the Declaration of Helsinki.

Patients were retrospective and consecutively recruited from a prospective database provided by the gynecologic oncology unit at the Juan Ramon Jimenez University Hospital. All participants gave their informed consent to access their clinical data. The inclusion criteria were patients with a histological diagnosis of EC who underwent complete surgical staging. The exclusion criteria were non-Endometrioid EC, patients who refused surgery, patients who did not undergo MRI assessment or without visible tumor, and those who received neoadjuvant therapy (Figure 1).

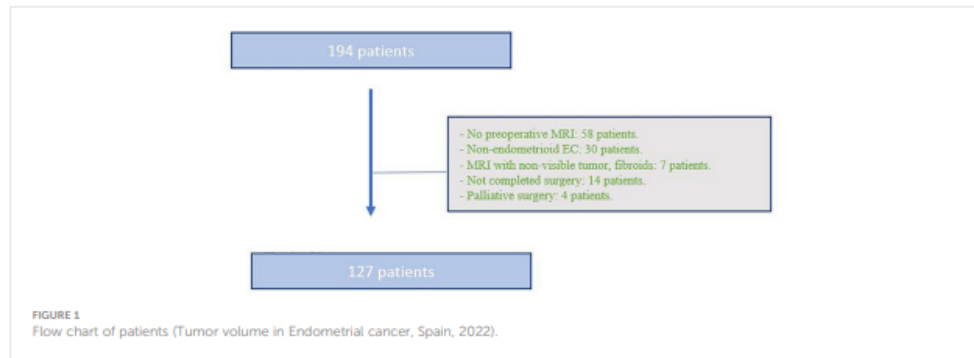
### 2.1 Preoperative staging

The initial preoperative diagnosis was made after endometrial sampling, taken either with hysteroscopy or a Pipelle device, reporting tumor grade and histologic type. All included patients in our study underwent MRI as part of preoperative staging. Preoperative pelvic MRIs were performed on equipment with a 1.5T magnetic field (Phillips Healthcare or General Electric Medical Systems). High-resolution T2-weighted turbo spin-echo sequences were performed (3 mm slice thickness) in the three orthogonal or oblique planes appropriate to the major and minor axes of the body of the uterus, as well as diffusion-weighted planar echo sequence (DWI) with a maximum b value > 600 sec/mm<sup>2</sup> and corresponding apparent diffusion coefficient (ADC) maps. Additional sequences (weighted on T1 or T2 with fat saturation) as well as the use of T1 sequences with fat saturation after administration of gadolinium were used at the discretion of the supervising radiologist of the study. MRIs were analyzed by expert radiologists with more than 10 years of experience in gynecological cancer images.

Standard imaging assessment included the evaluation of myometrial (less or more than 50%), cervical and serosa invasion, as well as lymph node metastases. Staging was performed according to the FIGO classification. Tumor volume was introduced as an additional parameter, which was measured in three ways. The maximum diameters of both the tumor and the uterus were measured by adopting three mutually perpendicular distances, taking the largest diameter as a reference. The estimated volumes of the neoplasm and the uterus were calculated by means of an ellipsoid formula [Longitudinal x Transverse x Anteroposterior x ( $\pi/3$ )]. The neoplasm/uterus volume ratio (N/U) was also calculated. Subsequently, tumor volumetry was assessed by manual contouring of the lesions, a freehand ROI (region of interest), in which the neoplasm showed the largest size, usually in T2W. The volume data was evaluated using the standard software (LiveWire, Carestream or Phillips VUE PACS tool).

### 2.2 Postoperative staging

Following the FIGO classification, depending on the initial endometrial biopsy and the preoperative imaging, patients were stratified in recurrence risk groups (16). Those who were candidates for surgery, underwent total hysterectomy and bilateral salpingo-oophorectomy (HT), with pelvic or pelvic and para-aortic



lymphadenectomy in the group risk for node metastases. After surgery, surgical specimens were submitted for histopathological evaluation performed by expert pathologists with wide experience in gynecological cancers. Postoperative histological report included surgical findings such as tumor grade, histologic type, depth of invasion, lymphovascular space invasion, cervical and adnexal involvement, and nodal status. Histologic grade followed WHO Classification of Tumors (5th edition) (17). The depth of myometrial infiltration was divided in less or more than 50%. Adjuvant treatment was selected based on the FIGO stage, final type and tumor grade with the consensus of the oncology local committee.

### 2.3 Data collection

Demographic and clinical parameters collected were age at diagnosis, body mass index (BMI), menopausal status, parity, abnormal uterine bleeding, history of breast cancer, comorbidities (hypertension, dyslipidemia, and diabetes mellitus), family history of EC, surgical treatment (HT, HT and pelvic lymphadenectomy, or HT and pelvic and aortic lymphadenectomy), preoperative FIGO stage, and adjuvant treatment (chemotherapy, external radiation therapy, brachytherapy, or hormonal treatment).

Variables related to the preoperative assessment were deep myometrial invasion (defined as more than 50%), cervical stroma infiltration, serosa infiltration, lymph node metastases, preoperative FIGO stage. Postoperative staging variables were also collected, such as histopathological type and grade; myometrial, cervical and serosa invasion; lymph node metastases; and postoperative FIGO stage.

Finally, we collected the parameters related to the tumor volume as an additional new parameter to evaluate their capacity to predict tumor invasion. These parameters were tumor ellipse, neoplasm/uterus volume ratio, and ROI tumor volumetry (ROI).

### 2.4 Statistical analysis

The statistical analysis was carried out using the IBM SPSS software version 24.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA). Quantitative

variables were described as mean and standard deviation (SD) data, or median and interquartile range (IQR) for non-normally distributed data, while frequencies and percentages were used for qualitative variables. The normality of the data was assessed using the Kolmogorov-Smirnoff test. The association between qualitative variables was evaluated using the Chi-square test or Fisher exact test.

For our main objective, sensitivity and specificity were computed considering histopathological postoperative examination as the *gold standard*. The strength of association between preoperative and postoperative staging, as well as between the three tumor volume parameters, was assessed estimating either the Kappa statistic (18) or intraclass correlation coefficients (ICC) (19). Scores reflected agreement as:  $\leq 0.2$  poor, 0.21–0.4 fair, 0.41–0.60 moderate, 0.61–0.8 good/substantial,  $\geq 0.81$  excellent/near perfect. Analyses of Receiver Operating Characteristic (ROC) curve and the area under the curve (AUC) were performed to evaluate the diagnostic capability of the tumor volume parameters, as well as to assess the optimal cut-off value for each parameter.

For our second objective, we performed a secondary analysis to evaluate the variables which might be associated with a higher concordance between the preoperative and postoperative staging. For this purpose, the sample size was divided in two groups, depending on whether the preoperative and postoperative results were concordant or discordant. Tumor volume parameters, as well as clinical variables, were compared between groups.

## 3 Results

A total of 194 patients with endometrial cancer were identified over the period of study, out of which 67 were excluded. Thus, the final sample consisted of 127 patients who completed the study. Demographic and clinical variables are displayed in Table 1. As can be seen, the mean age at diagnosis was 63.4 years, with most of them (85.1%) presenting with abnormal uterine bleeding. The majority of patients were at postmenopausal stage (85.1%) and received adjuvant treatment (58.3%). Only patients with endometrioid histological subtype were included. They were distributed

TABLE 1 Demographic and clinical variables (Tumor volume in Endometrial Cancer, Spain, 2022).

Variables	Median (range)/n (%)
Age at diagnosis	63.4 (28-91)
BMI	26.3 (15-36)
Postmenopausal Stage	102 (85.1%)
Parity	2.3 (0-9)
Abnormal uterine bleeding	79 (62.2%)
History of breast cancer	9 (7.1%)
<b>Comorbidities</b>	
Hypertension	77 (60.6%)
Dyslipidemia	41 (32.2%)
Diabetes mellitus	30 (23.6%)
Family history of EC	9 (7.08%)
<b>Surgical Treatment</b>	
HT	50 (39.4%)
HT + pelvic lymphadenectomy	51 (40.2%)
HT + pelvic and aortic lymphadenectomy	26 (20.5%)
Adjuvant treatment	74 (58.3%)
Chemotherapy	27 (36.4%)
External radiation therapy	3 (0.5%)
Brachytherapy	35 (47.3%)
Hormonal treatment	1 (1.3%)

BMI, Body mass index; HT, Hysterectomy + bilateral salpingo-oophorectomy.

according to the degree of differentiation as follows: low grade (G1-G2) 106 patients (83.5%) and high grade (G3) 21 patients (16.5%). When analyzed by age, patients older than 65 years (25.5%) have a higher proportion of high degree of tumor differentiation compared

to younger patients (9.7%), with a statistically significant difference ( $p: 0.018$ ),

The comparison between the preoperative and postoperative staging is shown in Table 2. The preoperative assessment underestimated and overestimated the tumor stage in 12.6% ( $n=16$ ) and 2.36% ( $n=3$ ) of cases, respectively. The stage was concordant in the two assessments in 81.89% ( $n=104$ ) of cases, with an intraclass correlation coefficient of 0.517 (95% IC 0.377-0.634). The limited number of patients with stromal involvement could be a limitation of the study.

Regarding the FIGO final stage, the distribution was as follows: 53 in FIGO stage IA (41%); 42 in FIGO stage IB (33.1%); 1 in FIGO stage II (0.8%); 28 in FIGO stage III (17.3%); 3 in FIGO stage IV (2.4%). The specific data referring to myometrial, cervical, and serosa invasion are listed in Table 3. In Table 4 we can see the diagnostic accuracy of preoperative MRI regarding surgical findings after histopathological examination of surgical specimen. The preoperative MRI assessment of myometrial invasion and cervix infiltration was concordant in 87.4% and 96.9% of cases, respectively, with good agreement as shown by the Cohen's kappa index of 0.74 and 0.65. However, although the concordance regarding serosa infiltration was of 84.3%, Cohen's kappa index of 0.082 showed poor agreement, with low sensitivity (14.3%).

We analyzed the parameters related to tumor volume and their capacity to predict postoperative histopathological findings. ROC curves were calculated for tumor ellipse, neoplasm/uterus volume ratio, and ROI volumetry, as displayed in Figure 2. Based on these ROC curves, cut-off values of these parameters were estimated to apply in the prediction of useful preoperative variables. The results are displayed in Table 5. As can be seen, most of the cut-off values found for all three volume parameters showed excellent predictive capability for histopathological findings, with high sensitivity and specificity.

The correlation between the different radiological tumor volume measurement parameters was analyzed. The Ellipse tumor parameter was positively related both to the Ratio parameter

TABLE 2 Preoperative and postoperative staging (Tumor volume in Endometrial Cancer, Spain, 2022).

Stages	Preoperative staging	Postoperative staging	p	ICC	95% CI
I	108 (85.04%)	95 (74.8%)	<0.001	0.517	0.377 - 0.634
II	6 (4.72%)	1 (0.79%)			
III-IV	13 (10.24%)	31 (24.41%)			

TABLE 3 Concordance Preoperative FIGO Stage (Tumor volume in Endometrial Cancer, Spain, 2022).

FIGO Stage	Final FIGO					Total (n)
	IA	IB	II	III-IV		
MRI	IA	47	2	0	6	55
	IB	6	38	0	8	52
	II	0	1	0	3	4
	III-IV	27	9	1	46	83

TABLE 4 Evaluation of the diagnostic accuracy of preoperative MRI for histological findings (Tumor volume in Endometrial Cancer, Spain, 2022).

Histological findings	Preoperative staging	Postoperative staging	Concordance	Sensitivity	Specificity	$\kappa$ value 95% CI
Deep myometrial invasion	69 (54.3%)	67 (52.8%)	87.4%	89.6%	85.0%	0.74 (0.63-0.86)
Cervical stroma infiltration	6 (4.7%)	6 (4.7%)	96.9%	66.7%	98.3%	0.65 (0.31-0.98)
Serosa infiltration	14 (7.9%)	14 (11.0%)	84.3%	14.3%	92.9%	0.082 (0.001-0.451)

(Pearson coefficient= 0.673) with a moderate relationship and to the ROI parameter (CC= 0.917) with a strong relationship. Both were statistically significant ( $p= 0.000$ ). The ROI parameter was positively related both to the Ratio parameter (Pearson coefficient= 0.608) with a moderate relationship and to the Ellipse parameter (CC= 0.917) with a strong relationship. Both were statistically significant ( $p= 0.000$ ). In addition, a secondary analysis was carried out to evaluate which variables might be associated with a higher concordance between the preoperative and postoperative staging. The results are displayed in Table 6. We found no difference between discordant and concordant cases regarding age, BMI or postmenopausal stage. In contrast, we found that concordant cases had lower values than discordant cases for all tumor volume parameters: tumor ellipse (43.15 vs 20;  $p:0.038$ ), neoplasm/uterine ratio (0.27 vs 0.19;  $p:0.037$ ), and ROI volumetry (35.67 vs 18.1;  $p:0.031$ ).

## 4 Discussion

According to international guidelines, preoperative evaluation based on endometrial biopsy and MRI assessment allows for an

extension study and to assess whether the patient might be a candidate for surgery, adjusting its radicality (4). However, there is a long-going problem regarding the surgical management of EC, which is the discrepancy between preoperative evaluation and the postoperative diagnosis. Reports on sensitivity of preoperative MRI staging of EC reflect a great diversity, ranging from 37% to 79% (13, 14, 20, 21). Few studies specifically evaluated the accuracy of MRI to predict FIGO stage, describing concordance rates that vary from 33.1% to 86.3% (21, 22). For instance, the reported accuracy rates of MRI assessment of myometrial invasion ranges from 65-89% (13, 14, 20, 21), similarly to the 87.4% concordance rate found in our study. However, myometrial invasion shows more discrepancy in postmenopausal patients due to the thinning of myometrial tissue, while the concordance was higher for patients under sixty-years old (23). We evaluated factors that might affect the diagnosis according to previous publications (23), but we found that they did not affect our results. Our sample was homogenous, consisting of patients with endometrioid EC, with 85% of them being postmenopausal with a similar age at diagnosis.

Our results showed that preoperative MRI assessment had an 89.6% and 66.7% sensitivity for the detection of deep myometrial invasion and cervical stroma infiltration, respectively, which is similar

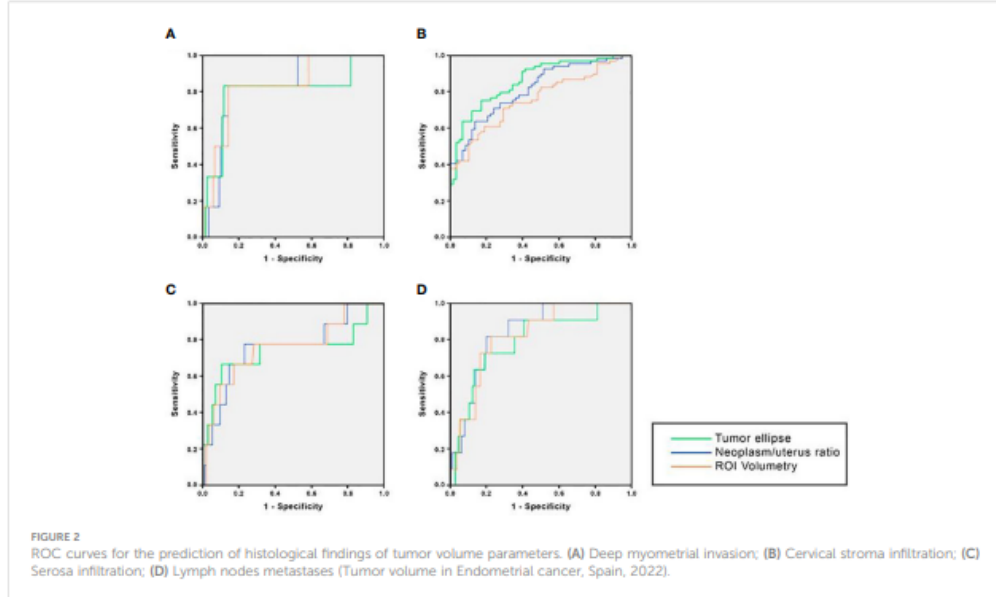


TABLE 5 Evaluation of the predictive capacity of tumor volume parameters regarding histological findings (Tumor volume in Endometrial Cancer, Spain, 2022).

Tumor volume parameters Mean (Range)	Deep myometrial invasion	Cervical stroma infiltration	Serosa infiltration	Lymph nodes metastases
Tumor ellipse 24 (1.5-290)	9.01 cm <sup>3</sup>	25.46 cm <sup>3</sup>	24.89 cm <sup>3</sup>	26.00 cm <sup>3</sup>
	AUC: 0.77 p<0.0005	AUC: 0.83 p<0.006	AUC: 0.76 p<0.009	AUC: 0.84 p<0.0005
	Se: 73%; Sp: 70%	Se: 83%; Sp: 79%	Se: 78%; Sp: 78%	Se: 81%; Sp: 80%
Neoplasm/uterus ratio 0.21 (0.01-0.77)	0.11 cm <sup>3</sup>	0.36 cm <sup>3</sup>	0.21 cm <sup>3</sup>	0.30 cm <sup>3</sup>
	AUC: 0.85 p<0.0005	AUC: 0.80 p<0.013	AUC: 0.74 p<0.015	AUC: 0.79 p<0.001
	Se: 82%; Sp: 74%	Se: 83%; Sp: 84%	Se: 77%; Sp: 70%	Se: 72%; Sp: 80%
ROI volumetry 21 (1-278)	11.1 cm <sup>3</sup>	25.05 cm <sup>3</sup>	19.6 cm <sup>3</sup>	27.9 cm <sup>3</sup>
	AUC: 0.73 p<0.005	AUC: 0.83 p<0.006	AUC: 0.76 p<0.009	AUC: 0.82 p<0.0005
	Se: 70%; Sp: 64%	Se: 83%; Sp: 80%	Se: 78%; Sp: 72%	Se: 72%; Sp: 84%
K value	0.71	0.80	0.81	0.81

AUC, area under the curve; Se, sensitivity; Sp, specificity.

those previously published (20, 21). Nonetheless, in terms of detecting serosa infiltration, sensitivity dropped to 14%, with a poor agreement between preoperative MRI and postoperative staging ( $\kappa=0.082$ ), far from quality standards. This caused an underestimation of the final FIGO stage in 12.6% of our patients ( $n=16$ ), who required a second intervention to perform a lymphadenectomy to complete the surgical staging. This emphasizes the need for new preoperative tools to improve the pre-surgical classification of EC.

All these results seem to suggest that current preoperative tests do not reliably predict the final surgical findings, especially in initial tumor stages and our results agree with previous studies (13, 14, 21, 22), highlighting the need for new preoperative assessment tools. Although tumor size is one of the determining factors on disease staging for some gynecological cancers, such as cervical or breast cancer, this has not been the case for endometrial cancer (24). Ytre-Hauge S et al. (25) proposed a risk model using specific cut-off values of tumor size to predict

histological findings. However, the conclusions made in their study are based in the use of diameters to measure tumor size. Although traditionally diameter has been used to assess tumor size (26), this is not always a reliable parameter, given its usually irregular and spheric shape (27). Furthermore, measurements based on volume have proven to be more reproducible (28, 29), which weakens the conclusions reached by previous studies based on diameter measurements.

Volume tumor has been described as a good predictor of final EC stage in several studies. The study published by Todo et al. (30) was one of the first to use the Ellipse formula for this purpose. However, their results were inconsistent, with low sensitivity and specificity, as well as high interobserver variability, thus failing to determine specific cut-off values to predict the final stage. In contrast, in our study we applied tumor volume to evaluate the prediction of histopathological findings measured with three different parameters: tumor ellipse, neoplasm/uterus ratio, and ROI volumetry. The cut-off values found for all three parameters had

TABLE 6 Evaluation of variables associated with preoperative and postoperative concordance (Tumor volume in Endometrial Cancer, Spain, 2022).

Variables	Discordant cases	Concordant cases	p
Age at diagnosis	64 ± 10	63 ± 11	0.785
BMI	28 ± 5	30 ± 6	0.258
Postmenopausal stage	20 (87%)	88 (84.6%)	0.776
Tumor ellipse (cm <sup>3</sup> )	43.15 ± 72.2	20 ± 29.4	0.038
Neoplasm/Uterus ratio (cm <sup>3</sup> )	0.27 ± 0.2	0.19 ± 0.25	0.037
ROI Volumetry (cm <sup>3</sup> )	35.67 ± 57.5	18.1 ± 21.9	0.031
Tumor Grade G1-2	17 (73.9%)	89 (85.6%)	0.173
G3	6 (26.1%)	15 (14.4%)	

AUC ranging between 0.73–0.85, with high sensitivity and specificity values between 70–83% and 64–84%, respectively. Although the routine preoperative MRI and the tumor volume assessment had similar sensitivity (89.6% vs 70–82%), and specificity (85.0% vs 83%) values for the detection of deep myometrial invasion, the results of tumor volume showed a clear improvement in the case of the other histological variables, with a false negative (FN) rate around 20%. For the detection of cervical stroma infiltration, all three tumor volume parameters had higher sensitivity (66.7% vs 83%), with slightly lower specificity (98.3% vs 79–84%); with a FN rate around 17%. The clearest example of improvement of tumor volume assessment is in the case of serosa infiltration though, with a striking higher sensitivity (14.3% vs 77–78%, 22% of FN rate). It is also worth mentioning our results regarding detection of lymph nodes metastases, with an AUC of 0.84, 0.79, and 0.82, for tumor ellipse, neoplasm/uterus ratio and ROI volumetry, respectively, as well as a high sensitivity (72–81%, with 20–28% of FN rate) and specificity (80–84%) values. We also evaluated the agreement between the three volume parameters to identify the histopathological findings, with excellent agreement for the identification of cervical stroma infiltration (0.80), serosa infiltration (0.81), and lymph node metastases (0.81), and good agreement in the case of deep myometrial invasion (0.71), showing a consistent predictive capacity of tumor volume for all histopathological parameters.

Amongst the strengths of our study is its novelty and originally, given the introduction of a new parameter such as tumor volume measurement for the preoperative assessment of EC patients. To our knowledge, this is the first study to evaluate the predictive capacity of three different tumor volume measurements to predict postoperative surgical findings in patients with EC. Nonetheless, our study also has its limitations, with its retrospective nature being the main one. Another limitation of this study could be the exclusion of the sentinel lymph node as a study variable, since it was not studied in the entire population and this could be a source of bias. These limitations will be addressed in future prospective studies carried out on the EC population in our area. As established and recommended in our current guidelines (31), patients classified preoperatively as low and intermediate risk group will undergo Selective Sentinel Lymph Node Biopsy (SLNB) and lymphadenectomy can be omitted in these cases. The same does not occur in high-risk patients, where lymphadenectomy is necessary in the surgical staging. Again, the concordance of the pre-surgical imaging parameters, which correspond to a correct classification of the patients, is extremely important in this algorithm when introducing SLNB. Future prospective studies should evaluate the application of this new assessment tool to confirm its and validity and clinical usefulness.

All in all, this study constitutes an essential first step towards the implementation of tumor volume as part of the preoperative assessment of patients with endometrial cancer. Our results show that tumor volume measurements have good predictive capacity to detect histopathological findings that affect final tumor staging and

might play a crucial role in the preoperative assessment of patients with endometrial cancer in the future.

## Data availability statement

The raw data supporting the conclusions of this article will be made available by the authors, without undue reservation.

## Ethics statement

The study received the approval of the Huelva Regional Review Board (2534-N-21). The patients/participants provided their written informed consent to participate in this study.

## Author contributions

All the authors have intellectually contributed to the work, met the conditions of authorship, and approved its final version. This work is original and has not been previously published and is not under review by any other journal. This manuscript conforms to the ICMJE Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing, and Publication of Scholarly Work in Medical Journals. Conceptualization, ELG, ARJ, JARL, CDM, JGS, and RMA; Data curation, ELG, ARJ, JARL, and CDM. Formal analysis, ELG, ARJ, JARL, CDM, JGS and RMA; Investigation, ELG, ARJ, JARL, CDM, JGS and RMA; Methodology, ELG, ARJ, JARL, CDM, JGS and RMA; Project administration, ELG and RMA; Resources, ELG, ARJ, JARL, CDM, JGS and RMA; Software, ELG, ARJ, CDM, JGS and RMA; Supervision, ELG, JARL, JGS and RMA; Validation, ELG, ARJ, JARL, CDM, JGS and RMA; Visualization, ELG, ARJ, JARL, CDM, JGS and RMA; Writing – original draft, ELG, ARJ, JARL, CDM, JGS and RMA; Writing – review & editing, ELG, ARJ, JARL, CDM, JGS and RMA.

## Conflict of interest

The authors declare that the research was conducted in the absence of any commercial or financial relationships that could be construed as a potential conflict of interest.

## Publisher's note

All claims expressed in this article are solely those of the authors and do not necessarily represent those of their affiliated organizations, or those of the publisher, the editors and the reviewers. Any product that may be evaluated in this article, or claim that may be made by its manufacturer, is not guaranteed or endorsed by the publisher.

AUC ranging between 0.73-0.85, with high sensitivity and specificity values between 70-83% and 64-84%, respectively. Although the routine preoperative MRI and the tumor volume assessment had similar sensitivity (89.6% vs 70-82%), and specificity (85.0% vs 83%) values for the detection of deep myometrial invasion, the results of tumor volume showed a clear improvement in the case of the other histological variables, with a false negative (FN) rate around 20%. For the detection of cervical stroma infiltration, all three tumor volume parameters had higher sensitivity (66.7% vs 83%), with slightly lower specificity (98.3% vs 79-84%); with a FN rate around 17%. The clearest example of improvement of tumor volume assessment is in the case of serosa infiltration though, with a striking higher sensitivity (14.3% vs 77-78%, 22% of FN rate). It is also worth mentioning our results regarding detection of lymph nodes metastases, with an AUC of 0.84, 0.79, and 0.82, for tumor ellipse, neoplasm/uterus ratio and ROI volumetry, respectively, as well as a high sensitivity (72-81%, with 20-28% of FN rate) and specificity (80-84%) values. We also evaluated the agreement between the three volume parameters to identify the histopathological findings, with excellent agreement for the identification of cervical stroma infiltration (0.80), serosa infiltration (0.81), and lymph node metastases (0.81), and good agreement in the case of deep myometrial invasion (0.71), showing a consistent predictive capacity of tumor volume for all histopathological parameters.

Amongst the strengths of our study is its novelty and originality, given the introduction of a new parameter such as tumor volume measurement for the preoperative assessment of EC patients. To our knowledge, this is the first study to evaluate the predictive capacity of three different tumor volume measurements to predict postoperative surgical findings in patients with EC. Nonetheless, our study also has its limitations, with its retrospective nature being the main one. Another limitation of this study could be the exclusion of the sentinel lymph node as a study variable, since it was not studied in the entire population and this could be a source of bias. These limitations will be addressed in future prospective studies carried out on the EC population in our area. As established and recommended in our current guidelines (31), patients classified preoperatively as low and intermediate risk group will undergo Selective Sentinel Lymph Node Biopsy (SLNB) and lymphadenectomy can be omitted in these cases. The same does not occur in high-risk patients, where lymphadenectomy is necessary in the surgical staging. Again, the concordance of the pre-surgical imaging parameters, which correspond to a correct classification of the patients, is extremely important in this algorithm when introducing SLNB. Future prospective studies should evaluate the application of this new assessment tool to confirm its and validity and clinical usefulness.

All in all, this study constitutes an essential first step towards the implementation of tumor volume as part of the preoperative assessment of patients with endometrial cancer. Our results show that tumor volume measurements have good predictive capacity to detect histopathological findings that affect final tumor staging and

might play a crucial role in the preoperative assessment of patients with endometrial cancer in the future.

## Data availability statement

The raw data supporting the conclusions of this article will be made available by the authors, without undue reservation.

## Ethics statement

The study received the approval of the Huelva Regional Review Board (2534-N-21). The patients/participants provided their written informed consent to participate in this study.

## Author contributions

All the authors have intellectually contributed to the work, met the conditions of authorship, and approved its final version. This work is original and has not been previously published and is not under review by any other journal. This manuscript conforms to the ICMJE Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing, and Publication of Scholarly Work in Medical Journals. Conceptualization, ELG, ARJ, JARL, CDM, JGS, and RMA; Data curation, ELG, ARJ, JARL, and CDM. Formal analysis, ELG, ARJ, JARL, CDM, JGS and RMA; Investigation, ELG, ARJ, JARL, CDM, JGS and RMA; Methodology, ELG, ARJ, JARL, CDM, JGS and RMA; Project administration, ELG and RMA; Resources, ELG, ARJ, JARL, CDM, JGS and RMA; Software, ELG, ARJ, CDM, JGS and RMA; Supervision, ELG, JARL, JGS and RMA; Validation, ELG, ARJ, JARL, CDM, JGS and RMA; Visualization, ELG, ARJ, JARL, CDM, JGS and RMA; Writing – original draft, ELG, ARJ, JARL, CDM, JGS and RMA; Writing – review & editing, ELG, ARJ, JARL, CDM, JGS and RMA.

## Conflict of interest

The authors declare that the research was conducted in the absence of any commercial or financial relationships that could be construed as a potential conflict of interest.

## Publisher's note

All claims expressed in this article are solely those of the authors and do not necessarily represent those of their affiliated organizations, or those of the publisher, the editors and the reviewers. Any product that may be evaluated in this article, or claim that may be made by its manufacturer, is not guaranteed or endorsed by the publisher.



Received: 15 March 2023 | Revised: 10 June 2023 | Accepted: 19 July 2023

DOI: 10.1002/cam4.6384

RESEARCH ARTICLE

Cancer Medicine WILEY

## Values of tumor volume on magnetic resonance imaging for a surgical approach to endometrial cancer

Elga López-González<sup>1</sup> | Alberto Rodríguez-Jiménez<sup>2</sup> | José Antonio Rojas-Luna<sup>1</sup> | Cinta Daza-Manzano<sup>1</sup> | Juan Gómez-Salgado<sup>3,4</sup>

<sup>1</sup>Gynecological Oncology Unit, Department of Obstetrics and Gynecology, Hospital Universitario Juan Ramón Jiménez, Huelva, Spain

<sup>2</sup>Department of Radiology, Hospital Universitario Juan Ramón Jiménez, Huelva, Spain

<sup>3</sup>Department of Sociology, Social Work and Public Health, Faculty of Labor Sciences, University of Huelva, Huelva, Spain

<sup>4</sup>Safety and Health Postgraduate Program, Universidad Espíritu Santo, Guayaquil, Ecuador

### Correspondence

Juan Gómez-Salgado, Department of Sociology, Social Work and Public Health, Faculty of Labor Sciences, University of Huelva, Av. 3 de Marzo, Campus El Carmen, Huelva 21071, Spain.  
Email: [salgado@uhu.es](mailto:salgado@uhu.es)

### Abstract

**Objective:** To analyze the relationship between tumor volume in Endometrial Cancer (EC) on Magnetic Resonance Imaging (MRI) and lymph node metastasis to establish which patients benefit from omitting the lymphadenectomy.

**Methods:** A retrospective observational study with 194 patients with EC identified between 2016 and 2021 at the Juan Ramón Jiménez University Hospital, Huelva (Spain) was carried out. Preoperative MRI of 127 patients was assessed. The tumor volume was analyzed on MRI by the ellipsoid formula and another alternative method with a manual ROI in different sections. Risk factors for node metastases were analyzed to understand its relationship and to identify an optimum criterion for the tailored surgery.

**Results:** Univariate analysis showed risk factors for lymph node metastases were histological grade ( $p=0.001$ ), tumor with a volume greater than  $>25\text{ cm}^3$  ( $p<0.001$ ), lymphovascular space invaded ( $p=0.007$ ), and preoperative Ca 125 serum  $>28$  ( $p<0.001$ ). Multivariate analysis indicated that tumor volume index  $>25\text{ cm}^3$  was an independent risk factor for lymph node metastases. The patients without significant proposed risk factors (volume index  $>25\text{ cm}^3$  [OR=0.64], Ca 125  $>28$  [OR=0.32], and high histological grade [OR=2.6]) did not present lymph node metastases, independent of myometrial invasion.

**Conclusions:** Lymphadenectomy can be omitted in patients with Endometrioid carcinoma that do not have any of the following risk factors: high-grade tumor, elevated Ca 125 ( $>28$ ), and tumor volume on MRI greater than  $25\text{ cm}^3$ . Tumor volume might predict the state of lymph nodes in EC and it could give information regarding surgical management.

### KEYWORDS

endometrial cancer, lymph node metastases, lymphadenectomy, MRI, tumor volume

This is an open access article under the terms of the [Creative Commons Attribution License](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/), which permits use, distribution and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

© 2023 The Authors. *Cancer Medicine* published by John Wiley & Sons Ltd.

*Cancer Medicine*. 2023;00:1–8.

[wileyonlinelibrary.com/journal/cam4](https://wileyonlinelibrary.com/journal/cam4) | 1

## 1 | INTRODUCTION

Endometrial cancer (EC) is the most common gynecological cancer in developed countries and the incidence rate has been increasing over the past decades, according to the Globocan 2020 report with data from the International Agency for Research on Cancer (IARC).<sup>1,2</sup>

Lymph node metastasis (LNM) is an important risk factor for survival in EC. The therapeutic effects of pelvic and para-aortic lymph node removal is a matter of great debate.<sup>3,4</sup> In this regard, there is no consensus on whether systematic lymphadenectomy maximizes the therapeutic effect of this procedure and reduces the invasiveness of the surgery. For this reason, classifying patients according to their stage of risk for surgical planning is needed. The International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) stage is an evidence-based document that guides toward prognostic factors in EC and its surgical planning.<sup>5</sup> Low-risk<sup>6</sup> EC is identified with endometrioid/grade 1–2 histological type, myoinvasion <50% and no imaging of cervical invasion, or node or pelvic metastases. These patients do not show decreasing risk of death or disease recurrence with the lymphadenectomy. Surgical treatment is planned based on the preoperative assessment of the histological subtype and depending on the grade and depth of myometrial invasion, as observed in the uterine imaging.<sup>7</sup>

The pelvic magnetic resonance imaging (MRI) is the method of choice for preoperative staging.<sup>8–10</sup> The MRI allows the introduction of other parameters, which optimize the presurgical study versus the ultrasound. However, conventional pelvic MRI has reported limitations in detecting the staging parameters and could result in overestimation or underestimation of the depth of myometrial invasion,<sup>11,12</sup> and, therefore, the advantage of assessing the tumor volume preoperatively is lost.<sup>13,14</sup>

It is already known that tumor size is an important prognostic factor in EC, existing a strong correlation between tumor size higher than 2 cm and the risk of nodal disease and worse overall survival, even in patients in an early stage and low-grade EC.<sup>15–17</sup> Although the tumor size is a determinant prognostic factor in the adjuvant treatment after the surgery, it is not standardized as an additional parameter in the preoperative study when it comes to assessing the surgical decision.

The main objective of this research was to explore the relationship between the tumor volume in the EC in the MRI and the lymph node metastasis.

## 2 | MATERIALS AND METHODS

### 2.1 | Study design

An observational retrospective study of a prospective database was conducted. 194 women diagnosed with EC between January 2016 and December 2021 at the Juan Ramón Jiménez Hospital in Huelva (Spain) were included.

127 patients were studied preoperatively using magnetic resonance imaging. All patients were treated according to current guidelines. For the analytical study, only these 127 patients were included, diagnosed with low-intermediate-high-risk endometrioid carcinoma with preoperative MRI and staging surgery performed. The study was approved by the Huelva Regional Research Ethics Committee (2534-N-21). Patients who were not assessed through preoperative MRI were excluded from the study.

Patients' medical histories were studied in order to detect risk factors for lymph node metastasis. The variables used were: (1) histological type, (2) tumor grade, (3) myometrial invasion, (4) Ca125 level, (5) MRI volume index, and (6) lymphovascular space invasion (LVSI).

Every variable was stratified using a binary classification. (1) Histological type was classified into endometrioid/nonendometrioid, (2) tumor grade into G1/G2 versus G3. (3) Myoinvasion was classified according to the revised FIGO system 50% versus  $\geq 50\%$ . (4–5) Volume index and Ca125 level serum were classified into two categories using the measurement obtained by the Receiver Operating Characteristics (ROC) curve for lymph node metastasis based on sensitivity and specificity. LVSI determination was reported preoperatively and confirmed on the final histology in all included patients.

### 2.2 | Imaging protocol

Preoperative pelvic MRI was performed using equipment with a 1.5 T magnetic field (Phillips Healthcare or General Electric Medical Systems). High-resolution T2-weighted turbo spin-echo sequences were performed (3 mm slice thickness) in the three orthogonal or oblique planes appropriate for the major and minor axes of the body of the uterus, as well as diffusion-weighted planar echo sequence (DWI) with a maximum b value  $>600$  s/mm<sup>2</sup> and corresponding apparent diffusion coefficient (ADC) maps. Additional sequences (weighted on T1 or T2 with fat saturation) as well as the use of T1 sequences with fat saturation after administration of gadolinium were used at the discretion of the supervising radiologist of the study. MRIs

were analyzed by a radiologist with more than 10 years of experience in gynecological cancer imaging.

The estimated volumes of the neoplasm and uterus have been calculated using an ellipsoid formula (Longitudinal  $\times$  Transverse  $\times$  Anteroposterior  $\times [\pi/3]$ ). The neoplasm/uterus volume ratio (N/U) was calculated. Subsequently, a manual calculation of the volume was carried out by contouring the lesions or region of interest (ROI) in which the neoplasm showed the largest size in T2W, using the standard software (LiveWire, Carestream, or Phillips VUE PACS tool).

### 2.3 | Statistical analysis

Continuous variables are reported as mean  $\pm$  standard deviation (SD) or median with interquartile range (IQR), and all categorical variables are reported as number and percentage. Normality was evaluated using the Kolmogorov–Smirnov test. Comparisons between categorical variables were analyzed using the Chi-squared test. For continuous variables, comparisons were made using the Mann–Whitney  $U$  test or Kruskal–Wallis, as appropriate. For multiple comparisons, the Bonferroni correction was applied. Longitudinal comparisons were made through the Wilcoxon test. Analyses of ROC were performed to assess the optimal cut-off value and diagnostic accuracy of lymph node metastases. To estimate the diagnostic accuracy agreement between the optimal cut-off points in the different tumor volume parameters, Cohen's kappa statistic was used, so that  $\kappa = 0.01$ – $0.20$  (slight),  $\kappa = 0.21$ – $0.40$  (fair),  $\kappa = 0.41$ – $0.60$  (moderate),  $\kappa = 0.61$ – $0.80$  (substantial), and  $\kappa \geq 0.81$  (almost perfect). To study the predictive factors that determine lymph node metastases as independent risk factors, a logistic regression analysis was performed. Initially, a univariate analysis was performed and those factors with a significance below  $p = 0.1$  were the variables included in the multivariate logistic regression analysis as independent, thus establishing the regression model. Odds Ratio (OR) and Confidence Intervals (CI) were calculated and reported. In all cases, a statistical significance of 5% ( $p < 0.05$ ) was required. Statistical analyses were performed using the SPSS statistical program, version 24.0.

## 3 | RESULTS

A total of 194 patients with endometrial cancer were identified over the period of study with a mean follow-up period of 66 months.

Surgical and baseline characteristics were as follows: the median age was of 63.73 years (range 28–91) and 82.56% were postmenopausal. The predominant histological

subtype was endometrioid with a rate of 84.5%. Of the 194 patients in the cohort, 179 underwent complete surgical staging and ninety-seven patients (54.18%) had pelvic lymph node sampling, while 43 (24.02%) had accompanying para-aortic lymph node sampling. The mean number of nodes dissected was 13 (range 4–24) in the pelvic lymphadenectomy and 20 (range 5–30) in the para-aortic lymphadenectomy. Regarding the stage of the patients, 80 were IA FIGO stage (41%), while 50 were FIGO stage IB (25.3%); 1 (0.5%) had cervical stromal invasion (FIGO stage II); 43 were stage III (22.1%); and 7 were stage IV (3.6%). 20 patients (12.2%) presented lymph node metastases. Adjuvant treatment was given to 117 (60.30%) patients; 46 (23.71%) were submitted to chemotherapy; external radiation therapy was applied in 10 patients (5.1%); brachytherapy was administered in 98 (50.51%) of the patients; and 6 (3%) patients were treated with hormonal treatment (Table 1).

To study different risk factors, the analysis detected different ROC curves for the Tumor Volume parameters with the Tumor Ellipse, Ratio, and ROI, obtaining a cut-off value to be applied in the prediction of lymph node metastases through these different approaches. A cut-off value  $\geq 25 \text{ cm}^3$  tumor volume was identified as a predictor

TABLE 1 Characteristics of endometrial cancer patients (N = 194).

Characteristics	Median (range, %)
Age median (range)	63.73 years (28–91)
Postmenopausal status N (%)	161 (82.56%)
Histopathologic subtypes N (%)	
Endometrioid	164 (84.5%)
Nonendometrioid	30 (15.5%)
Surgical lymphadenectomy	
Pelvic	97 (54%)
Pelvic + aortic	43 (24.02%)
Mean number lymphadenectomy	
Pelvic	13 (4–24)
Aortic	20 (5–30)
FIGO stage	
I	130 (67%)
II	1 (0.5%)
III	43 (22%)
IV	7 (3.6%)
Adjuvant treatment	117 (60.30%)
Chemotherapy	46 (23.71%)
External radiation therapy	10 (5.1%)
Brachytherapy	98 (50.51%)
Hormonal treatment	6 (3%)

of lymph node metastases with a sensitivity and specificity of 57% and 84% and area under the curve (AUC) of 0.82. A cut-off value of 28 of CA 125 classified node lymph metastasis into two groups of high and low risk, through ROC curves with an AUC of 0.81 and sensitivity and specificity of 57% and 84% (Figure 1).

Univariate analysis revealed as risk factors significantly associated with node metastases the Histological grade (Grade 3) ( $p=0.001$ ), volume index  $>25$  ( $p<0.001$ ), LVSI ( $p=0.002$ ), and Ca 125 ( $>28$ ) ( $p<0.001$ ). There was no significant difference in MRI between patients of age  $>60$  ( $p=0.85$ ) and myometrial invasion  $\geq 50\%$  ( $p=0.20$ ). Multivariate analysis confirmed that volume index  $>25$  (odds ratio [OR] 0.64, 95% confidence interval [CI]=0.09–1.046), Ca 125  $>28$  (OR=0.32; 95% CI 0.03–1.32), and high histological grade (OR=2.6, 95% CI=1.1–3.2) were independent prognostic factors to lymph node metastasis. LVSI ( $p=0.4$ ) was not a significant independent risk factor for lymph node metastases, therefore, it was not included in the multivariate study (Table 2).

Based on the analysis of the results, an algorithm was created according to the relationship between the related preoperative significant risk factors (LVSI, G3, Volume Index  $>25$  and CA125  $>28$ ) and the presence of lymph node metastasis. The algorithm stratified patients according to the presence of risk factors. Patients with no

significant risk factors did not present lymph node metastases. In cases with one risk factor (Ca125  $>28$ ), the rate was 1.3%, which rose to 20%, 40%, and 80% in cases with two, three, and more than three risk factors, respectively.

Patients with a myometrial invasion  $\geq 50\%$  were then assessed. The algorithm was adjusted with patients with a deep myometrial invasion  $\geq 50\%$ . This risk factor was not significant in the analysis, but it was used to assess the tailored surgery in daily practice. When included, it was observed that its presence did not negatively influence subsequent results. In the population without risk factors ( $N=65$ ), 22 patients presented deep myometrial invasion, all of them with no node metastases associated. In the group with only one risk factor (Ca 125), the presence of myometrial invasion was found in only 22 patients, and the presence of lymph node metastases disappeared. In cases with two risk factors, the adjusted rate of lymph node metastases was 20%, which rose to 30% and 50% in the group with three or more than three, respectively (Figure 2).

#### 4 | DISCUSSION

Tumor size is a prognosis factor that determines the postsurgery risk classification in EC. According to the

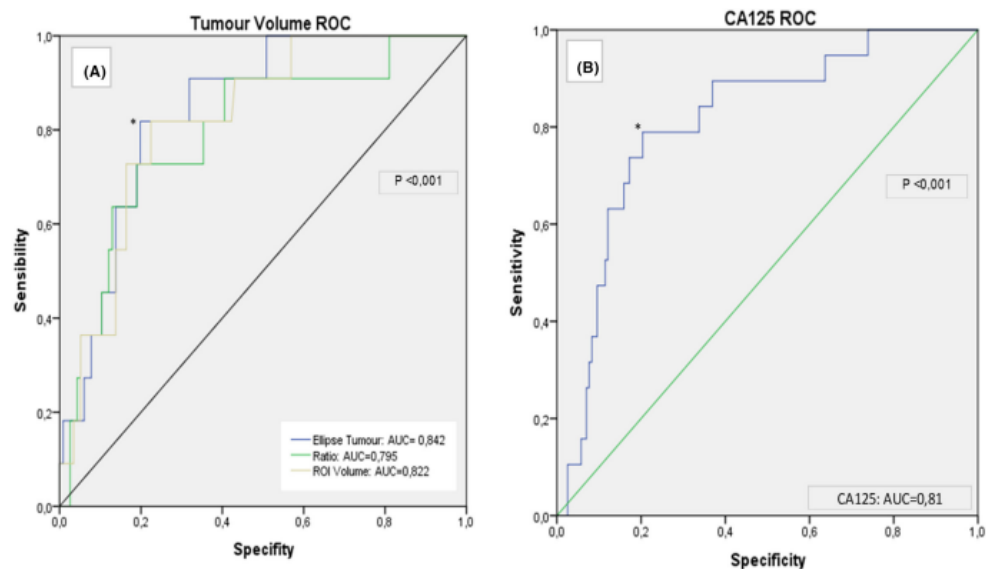


FIGURE 1 (A) Receiver operator characteristic (ROC) curves for the various tumor size measurements for identification of lymph node metastases and (B) ROC curves for Ca125 level to identify node metastases.

Oncology Guide of the Spanish Society of Gynecology and Obstetrics, recently updated in 2023, a size >2 cm in the final surgical specimen, together with age > 60 years, high-grade tumor (G3), and extensive LVSI involvement, are poor prognostic criteria that suggest the use of postsurgical adjuvant therapy.<sup>18</sup> However, tumor size is not included in the stage and pre-surgery assessment, as in other gynecology tumors, so it is not a determining

factor when deciding upon performing lymphadenectomy. The present study shows the introduction of the size of tumor based on the volume as a new risk factor for predicting the nodal status in EC. Of the 65 cases without the established risk factors for affected lymph node, metastasis was found in 0 cases. None of the patients who lacked the established risk factors criteria had lymph node metastasis.

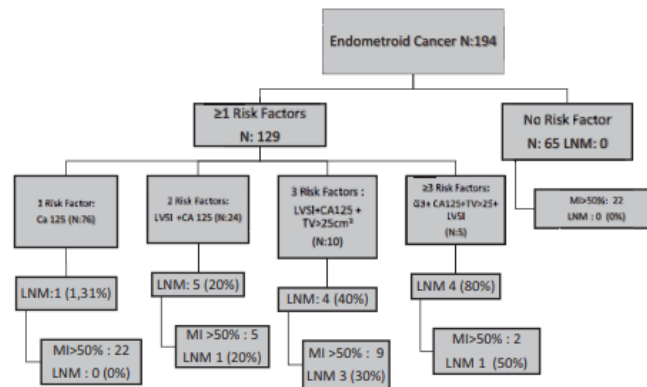
TABLE 2 Univariate and multivariate analysis of factors for lymph node metastasis.

Variable	Node metastases		Univariate analysis	Multivariate analysis	
	No	Yes	p value	OR	p value
LVSI invasion					
Negative	91	4	0.002		0.104
Positive	25	7			
Age					
<60 years	39	4	0.854		0.9
>60 years	77	7			
Ca125 level					
Low <28.48	97	2	<0.001	0.32	0.004
High ≥28.48	19	9			
Volume index					
<25.45	93	2	<0.001	0.64	0.007
≥25.45	23	9			
Grade					
G1/G2	100	6	0.007	2.664	0.014
G3	16	5			
Myometrial invasion MRI					
<50%	55	3	0.2		0.817
≥50%	61	8			

Lymph node involvement is an independent prognostic factor,<sup>4</sup> and this has already been shown in the previous analysis with an OR=3.405 associated with recurrence. The risk of lymph node metastasis in low-risk patients is 3%–5%, while it rises to 20% in high-risk patients.<sup>6,19,20</sup> The Mayo Clinic criteria is widely accepted to assess the level of risk of lymph node metastases. Low risk includes endometrioid/grade 1–2 histological type, 50% or less myometrial invasion depth, and tumor diameter of 2 cm or less.<sup>6</sup> It is known that the presence of lymph node metastasis is essential to plan adjuvant treatment. Lymphadenectomy is indicated in intermediate-high-risk patients, as supported by studies.<sup>21–23</sup> However, patients without nodal involvement do not obtain any benefit, resulting in increased comorbidity.<sup>24,25</sup> Therefore, an accurate and tailored presurgical risk assessment is needed in order to decide whether or not to perform a lymphadenectomy.

In fact, several studies have previously proposed the criterion for assessing the risk of EC. Mariani<sup>6</sup> used the Mayo criteria to select 328 low-risk patients to omit lymphadenectomy, finding a recurrence-free and overall survival at 5 years of 96% and 97%, respectively. However, these criteria were adjusted to the postsurgical findings. Another low-risk criterion for the omission was proposed based on preoperative tests, but the imaging of myometrial invasion and lymph node involvement had a misdiagnosis rate of up to 20% and did not assess the tumor size on imaging.<sup>26</sup> The classic criteria were also analyzed in several

FIGURE 2 Patients and rate of lymph node metastases (LNM) according to the number of risk factors Number of patients and rate of lymph node metastasis (LNM) according to the number of risk factors. CA125 > 28, lymphovascular space invasion (LVSI), tumor volume (TV) > 25 cm, high-grade tumoral (G3). Adjusted by myometrial invasion >50% (MI > 50%).



studies: regarding the depth of myometrial invasion with MRI,<sup>6,26</sup> there were misleading cases, and concerning the histological grade of the tumor, there was a difference between the grade determined in the previous biopsy and the hysterectomy specimen.<sup>27</sup>

The discrepancy between the pre- and postsurgery findings generated the search for new preoperative tools that allowed a correct tailored surgery. Preoperative tumor volume cannot be routinely correlated with definitive histology, but it is a radiological parameter independent of myometrial infiltration. The introduction of ROI as a method of volume measurement is especially useful with tumors given their irregular contour, which does not allow for other traditional calculations such as the ellipse formula. Some authors have recently introduced tumor size in the algorithm through PET imaging,<sup>28</sup> but it would require an additional imaging technique, not available in all centers. Finally, there are studies that have introduced volume as an independent prognostic factor for lymph node metastases,<sup>28,29</sup> but they have not succeeded in achieving a null rate of lymph node involvement that would allow avoiding the lymphadenectomy safely, and only one of these studies<sup>30</sup> proposed an own cut-off point. As for the serum tumor markers, elevation of Ca 125 was significantly associated with poor prognosis in the previous analysis, consistent with what is described in the literature.<sup>31,32</sup>

Limitations of the study include omitting molecular parameters, recently introduced in the algorithm for the management of EC, as well as omitting the sentinel lymph node since it was not studied in the entire study population and is a source of bias. Also, the inability to correlate the preoperative radiologic tumor volume with the volume of the surgical specimen is considered a limitation.

Based on all the above described, the volume index as a new MRI risk factor was introduced in the present study, finding an optimal cut-off point ( $<25\text{ cm}^3$ ) associated with a null rate of lymph node metastases. Myometrial invasion on MRI was not a significant risk factor for node metastasis in the performed analysis, so it was omitted as a risk factor in the strategy. Based on the findings, high-grade tumor, Ca 125 elevated ( $>28$ ), and Tumor volume on MRI greater than  $25\text{ cm}^3$  were considered high-risk factors for node metastasis.

The null rate of node metastasis when the selected risk factors were not present and the low interparameter variability are the main differences with the published literature published to date. Given these findings, a set of criteria that include three elements is proposed: tumor volume  $<25\text{ cm}^3$ ; CA 125  $<28\text{ UI/mL}$ ; and preoperative tumor grade 1 or 2. The results of the present study allow applying this proposed algorithm to omit lymphadenectomy on the basis of safe criteria.

## 5 | CONCLUSION

The findings of the present study proved, among other facts, that the multivariate analysis confirmed that volume index  $>25$  (OR=0.64, 95% CI=0.09–1.046), Ca 125  $>28$  (OR=0.32; 95% CI 0.03–1.32), and high histological grade (OR=2.6, 95% CI=1.1–3.2) were independent prognostic factors for lymph node metastasis.

To sum up, the proposed algorithm score may provide useful information for stratification of the risk of node metastasis, and the present findings suggest that lymphadenectomy can be omitted in cases with no risk factors, according to this node metastasis score.

### AUTHOR CONTRIBUTIONS

**Elga López-González:** Conceptualization (equal); data curation (equal); formal analysis (equal); investigation (equal); methodology (equal); resources (equal); software (equal); supervision (equal); validation (equal); visualization (equal); writing – original draft (equal); writing – review and editing (equal). **Alberto Rodríguez-Jiménez:** Conceptualization (equal); data curation (equal); formal analysis (equal); investigation (equal); methodology (equal); resources (equal); software (equal); validation (equal); visualization (equal); writing – original draft (equal); writing – review and editing (equal). **José Antonio Rojas-Luna:** Conceptualization (equal); data curation (equal); formal analysis (equal); investigation (equal); methodology (equal); resources (equal); supervision (equal); validation (equal); visualization (equal); writing – original draft (equal); writing – review and editing (equal). **Cinta Daza-Manzano:** Conceptualization (equal); data curation (equal); formal analysis (equal); investigation (equal); methodology (equal); resources (equal); software (equal); validation (equal); visualization (equal); writing – original draft (equal); writing – review and editing (equal). **Juan Gómez-Salgado:** Conceptualization (equal); data curation (equal); formal analysis (equal); investigation (equal); methodology (equal); project administration (equal); resources (equal); software (equal); supervision (equal); validation (equal); visualization (equal); writing – original draft (equal); writing – review and editing (equal).

### ACKNOWLEDGMENTS

Funding for open access: University of Huelva/CBUA.

### FUNDING INFORMATION

There were no sources of funding.


### CONFLICT OF INTEREST STATEMENT


The authors declare that they have no competing interests.

## DATA AVAILABILITY STATEMENT

All data are available within this article.

## ORCID

Elga López-González  <https://orcid.org/0000-0003-2155-4005>

Juan Gómez-Salgado  <https://orcid.org/0000-0001-9053-7730>

## REFERENCES

- Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*. 2021;71(3):209-249. doi:10.3322/caac.21660
- Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2020. *CA Cancer J Clin*. 2020;70(1):7-30. doi:10.3322/caac.21590
- Gitas G, Freytag D, Allahqoli L, et al. Lymphadenectomy in endometrial cancer—achieving more with less? *Minim Invasive Ther Allied Technol*. 2022;31(4):531-539. doi:10.1080/13645706.2020.1868009
- Swift BE, Philp L, Atenafu EG, Malkani N, Gien LT, Bernardini MQ. Lymphadenectomy for high-grade endometrial cancer: does it impact lymph node recurrence? *Eur J Surg Oncol*. 2022;48(5):1181-1187. doi:10.1016/j.ejso.2021.11.009
- Fasmer KE, Hodneland E, Dybvik JA, et al. Whole-volume tumor MRI radiomics for prognostic modeling in endometrial cancer. *J Magn Reson Imaging*. 2021;53(3):928-937. doi:10.1002/jmri.27444
- Mariani A, Webb MJ, Keeney GL, Haddock MG, Calori G, Podratz KC. Low-risk corpus cancer: is lymphadenectomy or radiotherapy necessary? *Am J ObstetGynecol*. 2000;182(6):1506-1519. doi:10.1067/mob.2000.107335
- Concin N, Matias-Guiu X, Vergote I, et al. ESGO/ESTRO/ESP guidelines for the management of patients with endometrial carcinoma. *Int J Gynecol Cancer*. 2021;31(1):12-39. doi:10.1136/ijgc-2020-002230
- Frei KA, Kinkel K. Staging endometrial cancer: role of magnetic resonance imaging. *J Magn Reson Imaging*. 2001;13:850-855.
- Kinkel K, Forstner R, Danza FM, et al. Staging of endometrial cancer with MRI: guidelines of the European Society of Urogenital Imaging. *Eur Radiol*. 2009;19:1565-1574.
- Sala E, Rockall AG, Freeman SJ, Mitchell DG, Reinhold C. The added role of MR imaging in treatment stratification of patients with gynecologic malignancies: what the radiologist needs to know. *Radiology*. 2013;266(3):717-740. doi:10.1148/radiol.12120315
- Alcazar JL, Pineda L, Martínez-Astorquiza Corral T, et al. Transvaginal/transrectal ultrasound for assessing myometrial invasion in endometrial cancer: a comparison of six different approaches. *J Gynecol Oncol*. 2015;26:201-207.
- Haldorsen IS, Salvesen HB. Staging of endometrial carcinomas with MRI using traditional and novel MRI techniques. *Clin Radiol*. 2012;67:2-12.
- Todo Y, Choi HJ, Kang S, et al. Clinical significance of tumor volume in endometrial cancer: a Japan-Korea cooperative study. *Gynecol Oncol*. 2013;131(2):294-298. doi:10.1016/j.ygyno.2013.08.008
- Todo Y, Watari H, Okamoto K, et al. Tumor volume successively reflects the state of disease progression in endometrial cancer. *Gynecol Oncol*. 2013;129(3):472-477. doi:10.1016/j.ygyno.2013.02.034
- Mahdi H, Munkarah AR, Ali-Fehmi R, Woessner J, Shah SN, Moslemi-Kebria M. Tumor size is an independent predictor of lymph node metastasis and survival in early stage endometrioid endometrial cancer. *Arch Gynecol Obstet*. 2015;292(1):183-190. doi:10.1007/s00404-014-3609-6
- Canlorbe G, Bendifallah S, Laas E, et al. Tumor size, an additional prognostic factor to include in low-risk endometrial cancer: results of a French multicenter study. *Ann Surg Oncol*. 2016;23(1):171-177. doi:10.1245/s10434-015-4583-3
- Chattopadhyay S, Cross P, Nayar A, Galaal K, Naik R. Tumor size: a better independent predictor of distant failure and death than depth of myometrial invasion in international federation of gynecology and obstetrics stage I endometrioid endometrial cancer. *Int J Gynecol Cancer*. 2013;23(4):690-697. doi:10.1097/igc.0b013e31828c85c6
- Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia. *Oncogula SEGO: Cáncer de endometrio*. SEGO; 2023. ISBN: 978-84-09-40278-6.
- Mariani A, Dowdy SC, Cliby WA, et al. Prospective assessment of lymphatic dissemination in endometrial cancer: a paradigm shift in surgical staging. *Gynecol Oncol*. 2008;109(1):11-18. doi:10.1016/j.ygyno.2008.01.023
- Turan T, Hizli D, Sarici S, et al. Is it possible to predict Para-aortic lymph node metastasis in endometrial cancer? *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2011;158(2):274-279. doi:10.1016/j.ejogrb.2011.04.031
- Todo Y, Kato H, Kaneuchi M, Watari H, Takeda M, Sakuragi N. Survival effect of para-aortic lymphadenectomy in endometrial cancer (SEPAL study): a retrospective cohort analysis. *Lancet*. 2010;375(9721):1165-1172. doi:10.1016/S0140-6736(09)62002-X
- Katz LA, Andrews SJ, Fanning J. Survival after multimodality treatment for stage IIIC endometrial cancer. *Am J Obstet Gynecol*. 2001;184(6):1071-1073. doi:10.1067/mob.2001.115225
- Bristow RE, Zahurak ML, Alexander CJ, Zellars RC, Montz FJ. FIGO stage IIIC endometrial carcinoma: resection of macroscopic nodal disease and other determinants of survival. *Int J Gynecol Cancer*. 2003;13(5):664-672. doi:10.1136/ijgc-00009577-200309000-00015
- Uccella S, Podratz KC, Aletti GD, Mariani A. Re: systematic pelvic lymphadenectomy vs no lymphadenectomy in early-stage endometrial carcinoma: randomized clinical trial. *J Natl Cancer Inst*. 2009;101(12):897-898; Author reply 898-899. doi:10.1093/jnci/djp124
- Benedetti Panici P, Basile S, Maneschi F, et al. Systematic pelvic lymphadenectomy vs. no lymphadenectomy in early-stage endometrial carcinoma: randomized clinical trial. *J Natl Cancer Inst*. 2008;100(23):1707-1716. doi:10.1093/jnci/djn397
- Kim M, Choi C, Kim K, et al. Three-year recurrence-free survival in patients with a very low risk of endometrial cancer who did not undergo lymph node dissection (tree retro): a Korean multicenter study. *Int J Gynecol Cancer*. 2018;28(6):1123-1129. doi:10.1097/IGC.0000000000001270
- Obermair A, Geramou M, Gücer F, et al. Endometrial cancer: accuracy of the finding of a well differentiated tumor at dilatation and curettage compared to the findings at subsequent hysterectomy. *Int J Gynecol Cancer*. 1999;9(5):383-386. doi:10.1046/j.1525-1438.1999.99050.x

28. Zhang G, Chen H, Liu Y, et al. Is lymph node dissection mandatory among early stage endometrial cancer patients? A retrospective study. *BMC Womens Health*. 2020;20(1):258. doi:10.1186/s12905-020-01128-w
29. Todo Y, Sakuragi N, Nishida R, et al. Combined use of magnetic resonance imaging, CA 125 assay, histologic type, and histologic grade in the prediction of lymph node metastasis in endometrial carcinoma [published correction appears in *Am J Obstet Gynecol*. 2003 Aug;189(2):567]. *Am J Obstet Gynecol*. 2003;188(5):1265-1272. doi:10.1067/mob.2003.318
30. Matsushita C, Fujiwara H, Takei Y, et al. New criteria for the omission of lymphadenectomy in endometrioid carcinoma. *Int J Gynecol Cancer*. 2019;29(3):541-546. doi:10.1136/ijgc-2018-000044
31. Takeshima N, Shimizu Y, Umezawa S, et al. Combined assay of serum levels of CA125 and CA19-9 in endometrial carcinoma. *Gynecol Oncol*. 1994;54(3):321-326. doi:10.1006/gyno.1994.1217
32. Sood AK, Buller RE, Burger RA, Dawson JD, Sorosky JI, Berman M. Value of preoperative CA125 level in the management of uterine cancer and prediction of clinical outcome. *Obstet Gynecol*. 1997;90:441-447.

**How to cite this article:** López-González E, Rodríguez-Jiménez A, Rojas-Luna JA, Daza-Manzano C, Gómez-Salgado J. Values of tumor volume on magnetic resonance imaging for a surgical approach to endometrial cancer. *Cancer Med*. 2023;00:1-8. doi:10.1002/cam4.6384