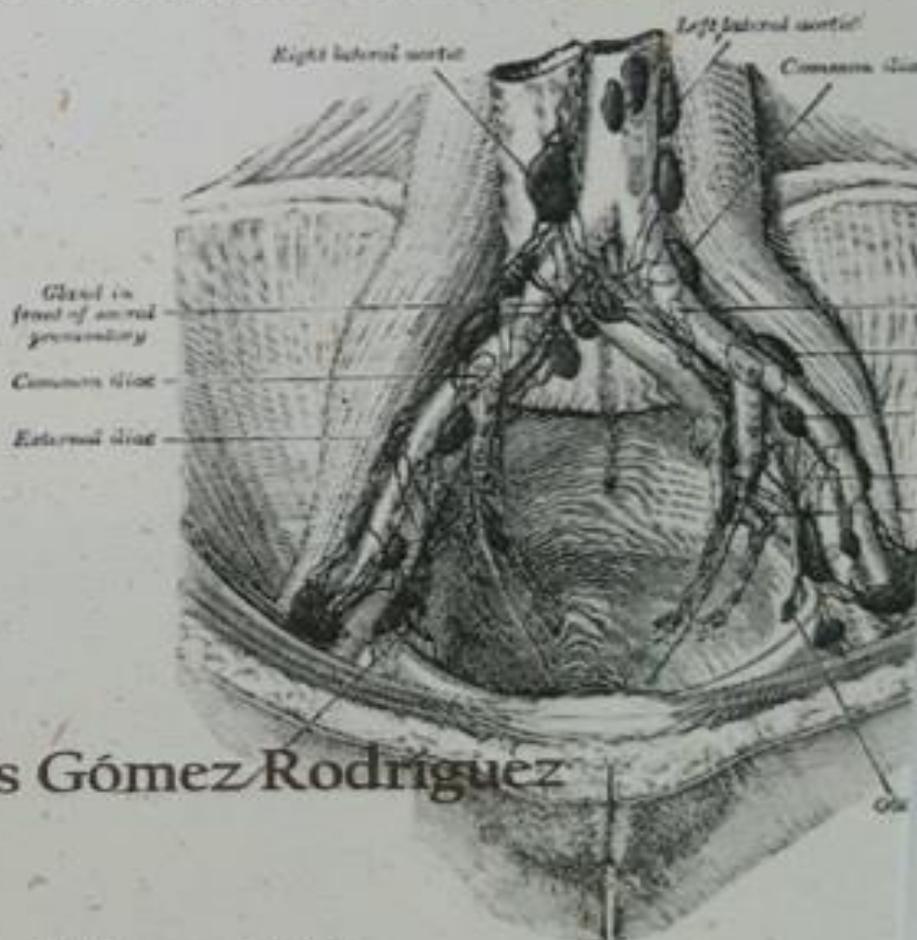


UNIVERSIDAD DE MÁLAGA
Facultad de Medicina
Dpto. de Especialidades Quirúrgicas,
Bioquímica e Inmunología



Tesis Doctoral

VALIDACIÓN DE LA TÉCNICA DEL GANGLIO CENTINELA EN EL CÁNCER DE ENDOMETRIO



Tomás Gómez Rodríguez

Málaga, 2017



UNIVERSIDAD
DE MÁLAGA

AUTOR: Tomás Gómez Rodríguez

 <http://orcid.org/0000-0002-3339-9033>

EDITA: Publicaciones y Divulgación Científica. Universidad de Málaga



Esta obra está bajo una licencia de Creative Commons Reconocimiento-NoComercial-SinObraDerivada 4.0 Internacional:

<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/legalcode>

Cualquier parte de esta obra se puede reproducir sin autorización pero con el reconocimiento y atribución de los autores.

No se puede hacer uso comercial de la obra y no se puede alterar, transformar o hacer obras derivadas.

Esta Tesis Doctoral está depositada en el Repositorio Institucional de la Universidad de Málaga (RIUMA): riuma.uma.es



TESIS DOCTORAL

VALIDACIÓN DE LA TÉCNICA DEL GANGLIO CENTINELA EN EL CÁNCER DE ENDOMETRIO



Autor:

Tomás Gómez Rodríguez

Bajo la dirección de:

Dr. Luis Miguel Córdor Muñoz

Tutorizado por:

Dr. Gonzalo Sánchez del Cura

**DEPARTAMENTO DE ESPECIALIDADES QUIRÚRGICAS,
BIOQUÍMICA E INMUNOLOGÍA
FACULTAD DE MEDICINA
UNIVERSIDAD DE MÁLAGA**

2017





UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

FACULTAD DE MEDICINA

D. Gonzalo Sánchez del Cura, Profesor titular de la Cátedra de Obstetricia y Ginecología de la Facultad de Medicina de la Universidad de Málaga, y
D. Luis Miguel Córdor Muñoz, Profesor Colaborador Honorario de la Universidad de Málaga,

Certifican:

Que el trabajo de investigación presentado por Don Tomás Gómez Rodríguez, titulado "VALIDACIÓN DE LA TÉCNICA DEL GANGLIO CENTINELA EN EL CARCINOMA DE ENDOMETRIO", ha sido realizado bajo su dirección, y consideran que reúne los requisitos y calidad científica necesaria para ser defendido y juzgado por el tribunal de tesis correspondiente, a fin de optar al Grado de Doctor por la Universidad de Málaga.

Fdo.:

Prof. Dr.: Gonzalo Sánchez del Cura

Fdo.:

Prof. Dr.: Luis Miguel Córdor Muñoz



*A los que han estado,
a los que están,
a los que van a estar.*

“No hay un medicamento como la esperanza, ningún incentivo tan grande, y ningún tónico tan poderoso como la expectativa de que algo ocurra mañana”

Dr. Orison Swett Marden (1848–1924)





AGRADECIMIENTOS

Este proyecto surge fruto de la ilusión y la motivación por aportar nuestro grano de arena en la heroica lucha que miles de personas libran diariamente contra un enemigo común, el cáncer.

Por ello, en primer lugar deseo expresar mi más profundo agradecimiento a todas aquellas pacientes que voluntariamente se han prestado a formar parte de este estudio, por la solidaridad y por la calidad humana mostrada en un momento tan complicado.

A nivel personal, quiero dar gracias a mis padres, Yolanda y Tomás, auténticos magos que de muy poco han hecho mucho, educándome, inculcándome los mejores valores y sacrificándose duramente para que pudiera alcanzar mis aspiraciones. Por todo, me siento profundamente orgulloso de ellos.

A mi hermana pequeña, Rocío, por haber sido el mejor regalo que me ha hecho la vida, llenándola de alegría, esperanza e ilusión.

A mi pareja, Ana, la mejor acompañante que nadie pudiera tener en su camino, mi luz y mi motor que me ilumina y me empuja bajo cualquier circunstancia con un amor incondicional haciéndome sentir afortunado cada día.

Nada de esto hubiese sido posible sin la inestimable ayuda del Dr Luis Fernando González García, quien se ha volcado en el proyecto actuando como cirujano principal en la mayoría de las intervenciones, y ha ejercido conmigo una labor docente en el campo de la oncoginecología y cirugía ginecológica por la cual estoy y estaré siempre agradecido.

Así mismo, he de hacer mención especial a la Dra Salomé Sanz Viedma, del servicio de medicina nuclear del HUVV, por haber trabajado junto a mí codo a codo en el diseño y coordinación del proyecto y por haber sabido mantenerme motivado en los momentos en los que continuar se hacía más difícil.

Agradecimientos especiales al Dr Gonzalo Sánchez del Cura y al Dr Luis Miguel Córdor Muñoz, no sólo por sus labores de dirección en la presente tesis, sino por todo el cariño que me han transmitido en los años que he tenido la suerte de trabajar con ellos, dotándome, con empeño y una paciencia admirable, de una formación profesional de calidad, y, sobre todo, de unos valores humanos de educación, generosidad y respeto sobre los cuales he podido basar mi trabajo y gran parte de mi vida.

Gracias a la Fundación Mutua Madrileña por apostar por nuestro proyecto, dotándonos de financiación ante la repetida negativa de apoyo económico por parte de las instituciones públicas.

También quiero expresar mi agradecimiento a los miembros de la unidad de oncoginecología del HUVV, la Dra Irene Egea López y el Dr José Luis Oliva Pastor, quien además participó como cirujano principal en varias de las intervenciones.

A todos los que de alguna manera han colaborado en el proyecto, mi eterno agradecimiento por haberlo hecho posible.

Tomás Gómez Rodríguez

RESUMEN

Introducción

El carcinoma de endometrio se ha posicionado como la neoplasia maligna del tracto genital femenino más frecuente en nuestro medio. Afortunadamente se trata de una enfermedad con altas tasas de curación, especialmente cuando se trata de tumores tipo 1 y son diagnosticados en estadios precoces, lo cual ocurre en la mayoría de las ocasiones.

El abordaje quirúrgico de estas pacientes lleva años siendo objeto de un intenso debate. En los casos considerados de alto riesgo, la linfadenectomía ha mostrado beneficios terapéuticos y existe consenso sobre su necesidad. Sin embargo, en los casos de bajo y medio riesgo, su utilidad no ha podido ser demostrada.

Justificación

No realizar linfadenectomía en los casos de medio y bajo riesgo supondría infraestadiar un porcentaje estimado del 10-15% de pacientes pertenecientes a estos grupos, los cuales estadísticamente sabemos que presentarán metástasis linfáticas. Serían, por tanto, manejados como estadios I tratándose en realidad de tumores en estadio III, por lo que recibirían un tratamiento adyuvante inferior al necesario. Además, decidir si realizar o no linfadenectomía en función del riesgo tumoral adjudicado preoperatoriamente por biopsia y RMN implica arriesgarnos a tratar como casos de bajo o medio riesgo pacientes que en realidad presentarán un riesgo tumoral mayor, ya que estas pruebas se muestran muy inespecíficas para la tipificación y estadiaje de la enfermedad.

Por otro lado, realizar linfadenectomía en todos los casos de bajo y medio riesgo supondría sobretratar un gran porcentaje de pacientes, ya que la mayoría van a resultar negativas, suponiendo su realización un incremento innecesario del riesgo quirúrgico.

La técnica del ganglio centinela surge como una solución intermedia a este conflicto permitiendo obtener información veraz del estado ganglionar de la paciente de forma menos invasiva y más segura que por linfadenectomía, seleccionando para la realización de ésta únicamente aquellos casos en los que el GC resultase positivo.

Además, la aplicación de técnicas de ultraseccionamiento e inmunohistoquímica sobre el ganglio centinela permiten aumentar la capacidad de detección de metástasis, haciendo más precisa la valoración del estado linfático.

Hipótesis principales

- La biopsia selectiva del ganglio centinela mediante inyección cervical de radiocoloide y tinte azul es una técnica de valoración linfática válida y eficaz en los casos de carcinoma de endometrio de bajo y medio riesgo, reflejando el verdadero estado tumoral del resto de ganglios regionales.
- La técnica del ganglio centinela permite ajustar el abordaje quirúrgico del carcinoma de endometrio de bajo y medio riesgo seleccionando qué pacientes se beneficiarán realmente de la realización de una linfadenectomía y en cuáles ésta puede ser obviada.
- La técnica del ganglio centinela en el carcinoma de endometrio permite aumentar la tasa de detección de metástasis ganglionares.

Material y métodos

En el estudio fueron incluidas 35 pacientes con diagnóstico preoperatorio de carcinoma de endometrio tipo 1 localizado en cuerpo uterino.

El día anterior a la intervención se realizó una linfogammagrafía, previa infiltración pericervical de radiocoloide (Tc99), con la finalidad de ubicar la localización de los GCs. Al día siguiente, en el momento de iniciar la cirugía, se infiltró el tinte azul (azul patente V) en los mismos puntos del cérvix.

Durante la intervención se rastrearon los ganglios centinela mediante barrido con una sonda de detección gamma y por visualización directa de los que habían captado tinte azul.

Se realizó biopsia intraoperatoria de los ganglios centinela y a continuación, independientemente del resultado, se realizó una linfadenectomía pélvica completa.

En el análisis histopatológico definitivo se analizaron los ganglios de la linfadenectomía mediante técnicas convencionales mientras que los ganglios centinela fueron sometidos a técnicas de ultraseccionamiento e inmunohistoquímica con el fin de localizar metástasis ocultas.

Resultados

La tasa de detección de ganglios centinela fue del 74,3%, con una bilateralidad del 50%.

No se registraron falsos negativos por lo que el valor predictivo negativo y la sensibilidad fueron el 100%, y la tasa de falsos negativos el 0%.

No se encontró influencia significativa de la obesidad y antecedentes pélvicos sobre estos datos.

La vía de abordaje no influyó significativamente sobre la tasa de detección, aunque la laparoscopia se mostró ventajosa en cuanto a pérdida sanguínea y días de hospitalización.

No hubo complicaciones quirúrgicas derivadas del muestreo del ganglio centinela, sin embargo, sí se registraron complicaciones derivadas directamente de la realización de la linfadenectomía, algunas de ellas severas.

De los casos con criterios histopatológicos de bajo y medio riesgo tras el análisis definitivo de la pieza quirúrgica, según grado e infiltración miometrial, el 88,9% de las linfadenectomías resultaron negativas, por lo que éstas no habrían sido necesarias.

El 22,9% de las pacientes del estudio presentaron, tras el análisis histopatológico definitivo, un riesgo tumoral mayor al supuesto inicialmente según RMN y biopsia. Se registró una discordancia del 20% para la biopsia y del 58% para RMN.

En función del riesgo histopatológico definitivo del tumor, el porcentaje de afectación ganglionar por grupos fue del 13,3% para los de bajo riesgo, del 8,3% para medio riesgo y del 37,5% para alto riesgo.

La incidencia general de metástasis, independientemente de los criterios de riesgo histopatológico definitivos, fue del 17,1%.

Por tanto, dado que todos los casos incluidos en el estudio presentaban criterios tumorales iniciales de bajo y medio riesgo según lo informado en RMN y biopsia preoperatoria, se concluye que el 17,1 % de las pacientes consideradas preoperatoriamente de bajo y medio riesgo habrían sido sometidas a un tratamiento quirúrgico incompleto de no haber realizado valoración linfática.

De los casos con criterios definitivos de bajo y medio riesgo según grado tumoral e infiltración miometrial en el análisis histopatológico de la pieza quirúrgica, el 88,9% de las linfadenectomías resultaron negativas, por lo que éstas no habrían sido necesarias.

La aplicación de técnicas de ultraseccionamiento e inmunohistoquímica sobre el ganglio centinela supuso un incremento del 50% en la detección de metástasis ganglionares.

Conclusiones

La técnica del GC se sitúa como la mejor propuesta para estandarizar el manejo de la vía linfática en los casos de bajo y medio riesgo, valorando con fidelidad el estado ganglionar en estos casos sin que ello suponga un incremento significativo del riesgo quirúrgico. Ello permitiría seleccionar qué pacientes se beneficiarán realmente de la realización de una linfadenectomía y en cuáles ésta puede ser obviada.

De no haber aplicado la técnica de ganglio centinela y haber actuado según el procedimiento habitual, no realizando linfadenectomía en los casos con diagnóstico histopatológico inicial de bajo riesgo, y analizando las linfadenectomías realizadas únicamente mediante técnicas de corte y tinción clásicas, el **66%** de los casos de metástasis no habrían sido identificados y el **11,4%** de las pacientes habrían sido infraestadiadas.

La técnica del GC podría considerarse como alternativa a la recomendación actual de no realizar evaluación linfática en los casos de bajo riesgo, ya que el porcentaje de pacientes infraestadiados que deriva de adoptar dicha actitud es demasiado elevado como para ser ignorado.

Podría ser recomendable realizar la técnica en los casos de medio y alto riesgo a modo experimental, realizando linfadenectomía tras la biopsia del ganglio centinela, con la finalidad práctica de aumentar la precisión en la identificación y disección ganglionar y permitir su posterior análisis mediante técnicas de ultraestadiaje, lo cual permitiría aumentar la tasa de detección de metástasis linfáticas, disminuyendo los falsos negativos en la linfadenectomía.

Es necesario acumular experiencia realizando estudios más amplios que permitan continuar definiendo la técnica, adquiriendo especial interés su validez en los casos de medio riesgo, donde existe mayor debate sobre el beneficio de la linfadenectomía. Para ello se hace imprescindible la colaboración interhospitalaria.

ACRÓNIMOS

A4: Androstendiona	ml: Mililitros
E1: Estrona	mm: Milímetros
E2: Estradiol	MM: Macrometástasis
FN: Falsos negativos	NIR: Infrarrojo Cercano
FP: Falsos positivos	OMS: Organización Mundial de la Salud
GC: Ganglio centinela	RMN: Resonancia magnética nuclear
ICG: Verde de Indocianina	S: Sensibilidad
IELV: Infiltración del espacio linfovascular	TAC: Tomografía axial computerizada
IHQ: Inmunohistoquímica	Tc99: Tecnecio 99
IMC: Índice de masa corporal	TD: Tasa de detección
ITCs: Células tumorales aisladas	TEP: Tromboembolismo pulmonar
Kg: Kilogramos	TFN: Tasa de falsos negativos
LPS/LPT: Laparoscopia reconvertida	TMM: Tumor Mülleriano Mixto
LPS: Laparoscopia	VN: Verdaderos negativos
LPT: Laparotomía	VP: Verdaderos positivos
M ² : Metro cuadrado	VPN: Valor predictivo negativo
mCi: Milicurios	X ² : Chi-cuadrado

ÍNDICE

RESUMEN.....	V
Introducción.....	V
Justificación.....	V
Hipótesis principales	VI
Material y métodos	VI
Resultados.....	VII
Conclusiones.....	VIII
 ACRÓNIMOS.....	 IX
 I. INTRODUCCIÓN	 1
1. EL CÁNCER DE ENDOMETRIO	1
1.1 IMPACTO SOCIAL DEL CARCINOMA DE ENDOMETRIO	1
1.2 DESCRIPCIÓN DE LA ENFERMEDAD.....	2
- 1.2.1 Diagnóstico.....	2
- 1.2.2 Etiopatogenia	4
- 1.2.3 Factores pronósticos.....	8
1.2.4 Tratamiento.....	11
2. CONFLICTO ACTUAL	14
3. CONTEXTO DEL GANGLIO CENTINELA EN EL CÁNCER DE ENDOMETRIO	20
4. LA TÉCNICA DEL GANGLIO CENTINELA EN EL CÁNCER DE ENDOMETRIO	22
4.1 INTRODUCCIÓN:	22
4.2 CONCEPTOS ESTADÍSTICOS	23
4.3 LOS TRAZADORES	24
4.4 EL LUGAR DE INYECCIÓN	28
• 4.4.1 Inyección miometrial subserosa.....	28
• 4.4.2 Inyección pericervical.....	29
• 4.4.3 Inyección peritumoral por histeroscopia.....	36
4.5 EL PROCEDIMIENTO	41
4.6 EL EXAMEN HISTOPATOLÓGICO	42
5. INCIDENCIA Y RELEVANCIA DE LAS METÁSTASIS OCULTAS	43
5.1 CONCEPTO DE MICROMETÁSTASIS.....	43
5.2 INCIDENCIA DE METÁSTASIS OCULTAS Y MICROMETÁSTASIS EN EL CANCER ENDOMETRIAL.....	45

5.3 PRONÓSTICO E IMPACTO DE LAS MM EN EL CÁNCER ENDOMETRIAL	50
II. JUSTIFICACIÓN.....	52
III. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS.....	57
HIPÓTESIS PRINCIPALES	57
OBJETIVOS RELACIONADOS CON LA PRIMERA HIPÓTESIS:	58
Principales:	58
Secundarios:.....	58
OBJETIVOS RELACIONADOS CON LA SEGUNDA HIPÓTESIS:	59
Principales.....	59
Secundarios.....	59
OBJETIVOS RELACIONADOS CON LA TERCERA HIPÓTESIS	60
Principales	60
Secundarios.....	60
IV. MATERIAL Y MÉTODOS	61
1. DISEÑO	61
2. POBLACIÓN A ESTUDIO	62
CRITERIOS DE INCLUSIÓN	62
CRITERIOS DE EXCLUSIÓN.....	62
3. DESCRIPCIÓN DEL PROCEDIMIENTO	65
3.1 LUGAR DE INYECCIÓN Y TRAZADORES.....	65
3.2 PROCEDIMIENTO QUIRÚRGICO	67
3.3 ANÁLISIS HISTOPATOLÓGICO	68
4. ESTUDIO ESTADÍSTICO.....	70
5. ASPECTOS LEGALES.....	75
5.1 PROTECCIÓN DE DATOS.....	75
5.2 ÉTICA	76
V. RESULTADOS Y DISCUSIÓN	77
PRIMERA HIPÓTESIS:.....	77
OBJETIVOS PRINCIPALES:.....	77
1- Tasa de detección, sensibilidad, valor predictivo negativo y tasa de falsos negativos para la técnica.....	77
2- Bilateralidad de la técnica.....	90
OBJETIVOS SECUNDARIOS	91
1- Influencia del índice de masa corporal (IMC) sobre la TD y VPN.	91

2- <i>Influencia de la patología o cirugía pélvica previa en la TD y VPN.</i>	94
3- <i>Diferencias en cuanto TD y VPN entre la vía de abordaje laparoscópica vs laparotómica.</i>	97
4- <i>Complicaciones derivadas directamente de la biopsia selectiva del ganglio centinela, comparándolas con las derivadas de la linfadenectomía.</i>	101
5- <i>TD preoperatoria del GC por linfogammagrafía.</i>	104
6- <i>Ubicación más frecuente de los ganglios centinela.</i>	106
SEGUNDA HIPÓTESIS	108
OBJETIVOS PRINCIPALES	110
1- <i>Porcentaje de pacientes que habrían sido sobretratadas de haber realizado linfadenectomía de forma sistemática.</i>	110
2- <i>Porcentaje de pacientes que habrían sido infraestadiadas de no haber realizado valoración linfática.</i>	112
OBJETIVOS SECUNDARIOS	114
1- <i>Discordancia en cuanto a la tipificación tumoral mediante biopsia preoperatoria respecto a la definitiva.</i>	114
2- <i>Discordancia entre el estadiaje preoperatorio mediante resonancia magnética respecto al estadiaje definitivo.</i>	116
TERCERA HIPÓTESIS	118
OBJETIVOS PRINCIPALES	118
1- <i>Incidencia de metástasis linfáticas en el carcinoma de endometrio de bajo y medio riesgo.</i>	118
2- <i>Incremento en la tasa de detección de metástasis linfáticas mediante técnicas de ultraseccionamiento e inmunohistoquímica sobre el ganglio centinela.</i>	121
OBJETIVOS SECUNDARIOS	122
1- <i>Asociación entre la presencia de infiltración del espacio linfovascular (IELV) y la incidencia de metástasis.</i>	122
2- <i>Utilidad del TAC para la predicción enfermedad ganglionar.</i>	123
 VI. CONCLUSIONES	 124
 BIBLIOGRAFÍA	 127

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1: Carcinoma de endometrio Tipos I y II.....	6
Tabla 2: Comparativa entre clasificaciones.....	7
Tabla 3: Clasificación genómica del carcinoma de endometrio.....	7
Tabla 4: Estadiaje FIGO 2009.....	8
Tabla 5: Grupos de riesgo según guía ESMO.....	10
Tabla 6: Tratamiento adyuvante en el carcinoma de endometrio.....	14
Tabla 7: Variables a estudio.....	72
Tabla 8: Tasa de detección.....	78
Tabla 9: Tasa de detección por grupos.....	79
Tabla 10: IMC según identificación de GC.....	94
Tabla 11: Contingencia patología pélvica - Identificación de GC.....	95
Tabla 12: Contingencia cirugía pélvica - Identificación de GC.....	96
Tabla 13: Identificación de GC según vía de abordaje.....	97
Tabla 14: Bajada de Hb según vía de abordaje.....	100
Tabla 15: Estancia hospitalaria según vía de abordaje.....	100
Tabla 16: Contingencia riesgo tumoral - Metástasis linfática.....	119

ÍNDICE DE IMÁGENES

Imagen 1: RMN en paciente afecta de carcinoma de endometrio.....	3
Imagen 2: Carcinoma Tipo I.....	4
Imagen 3: Carcinoma Tipo II. Células claras.....	5
Imagen 4: Carcinoma Tipo II: Seroso-Papilar.....	5
Imagen 5: IELV aislada.....	10
Imagen 6: IELV extensa.....	10
Imagen 7: Procedimiento del GC.....	22
Imagen 8: Sistema linfático pélvico.....	24
Imagen 9: GC azul en la región ilíaca común derecha.....	25
Imagen 10: GC azul en la región aórtica derecha.....	25
Imagen 11: Identificación de GC por fluorescencia.....	26
Imagen 12: Imágenes coronales TAC, SPECT y SPECT-TAC fusionadas de la pelvis.....	30
Imagen 13: Inyección intramiometrial-subserosa de tinte azul en fondo uterino.....	33
Imagen 14: Distribución de GCs en el estudio de Solima.....	40
Imagen 15: Micrometástasis.....	44
Imagen 16: Células tumorales aisladas.....	44
Imagen 17: Consentimiento Informado.....	63
Imagen 18: Ubicación de los GC.....	106

I. INTRODUCCIÓN

1. EL CÁNCER DE ENDOMETRIO

1.1 IMPACTO SOCIAL DEL CARCINOMA DE ENDOMETRIO

La relevancia social y sanitaria del cáncer de endometrio (CE) en países desarrollados se ha visto notablemente incrementada durante los últimos años debido al aumento de la edad media poblacional y a la creciente prevalencia de los factores de riesgo asociados a dicha enfermedad, como son obesidad, hipertensión arterial crónica o diabetes.

Actualmente se trata del tumor maligno del tracto genital femenino más frecuente en España y el segundo en mortalidad, tras el cáncer de ovario (1).

En nuestro país, la incidencia varía entre un 7 y un 13 por 100.000 mujeres/año según regiones. El rango de edad de máxima incidencia es de 55 a 59 años, siendo premenopáusicas entre el 20 y el 25% de las enfermas. Solamente un 5% de los casos se diagnostican en mujeres menores de 40 años, en cuyo caso estaría indicado descartar la presencia de alguna alteración genética de predisposición familiar al cáncer asociada, siendo la más frecuente el síndrome de Lynch (2).

Se trata del cáncer ginecológico que presenta los mejores datos en cuanto pronóstico, con altas tasas de curación en estadios precoces y una supervivencia global a los 5 años del 80-85% (3).

Afortunadamente, en la mayoría de los casos se trata de carcinomas de bajo grado histológico, con comportamiento poco agresivo, y que suelen manifestarse desde estadios iniciales con sangrado uterino anómalo, lo cual supone un signo de alarma de fácil identificación, permitiendo con frecuencia iniciar tratamiento en fases precoces. Sin embargo, los casos de alto riesgo histológico y los detectados en

estadios avanzados presentan una supervivencia inferior al 50% (4).

1.2 DESCRIPCIÓN DE LA ENFERMEDAD

Para afrontar el conflicto, primero se debe conocer la enfermedad. En los últimos años, la FIGO ha modificado la clasificación de este tipo de tumores en función a su comportamiento y condición genética, lo cual resulta determinante en cuanto al pronóstico.

- **1.2.1 Diagnóstico**

- **CLÍNICA:** La principal razón por la cual la enfermedad es habitualmente diagnosticada de forma precoz (aproximadamente en el 70% de los casos) es que se manifiesta clínicamente desde etapas muy tempranas; fundamentalmente mediante sangrado uterino anómalo. Los episodios de metrorragia en edad postmenopáusica asocian carcinoma de endometrio en el 20% de los casos (5).
- **ECOGRAFÍA:** El siguiente paso en caso de sospecha clínica (6,7). Se trata de una prueba accesible con alto valor diagnóstico. Permite valorar varios parámetros:
 - Grosor endometrial: presenta una alta sensibilidad (>95%) y valor predictivo negativo (VPN) y es especialmente útil para evitar procedimientos diagnósticos invasivos innecesarios (8). Existe cierta variedad entre los puntos de corte recomendados para la toma de biopsia. Por lo general, en pacientes premenopásicas se puede considerar sospechoso un grosor endometrial mayor a 20 mm. Sin embargo, en menopausia la sospecha basa en la presencia de sintomatología, fundamentalmente sangrado. El estudio de **Smith-Bindman** publicado en 2004, considera que la probabilidad de presentar carcinoma endometrial en pacientes menopáusicas es significativa con grosor endometrial mayor de 11 mm en casos asintomáticos y de 5 mm si se presentan síntomas asociados (9). Sin embargo, el metanálisis publicado por **Timmermans** en 2010 se

muestra más conservador sosteniendo que el punto de corte para las pacientes menopáusicas sintomáticas ha de ser de 3 mm (8).

- Ecoestructura endometrial: distintas características ecográficas pueden orientarnos sobre el tipo de lesión a la que nos enfrentamos (8).
- Doppler: el estudio de la distribución vascular y su comportamiento en la lesión permite orientarnos sobre el posible riesgo de malignidad (8).
- **BIOPSIA**: Si nos encontramos ante la sospecha clínica y ecográfica de carcinoma debemos confirmar el diagnóstico mediante análisis histopatológico. La muestra para análisis puede obtenerse mediante aspiración a ciegas, empleando cánulas tipo Cournier, o de forma dirigida por visualización directa de la cavidad endometrial mediante histeroscopia (10,11). Hasta hace pocos años la recomendación era realizar de inicio biopsia por aspiración, ya que ésta podía ser realizada sin demora en consulta, mientras que la histeroscopia requería programación quirúrgica. Sin embargo, recientemente se han instaurado en numerosos centros técnicas de histeroscopia ambulatoria las cuales no requieren quirófano ni hospitalización, permitiendo considerar este procedimiento como método diagnóstico de elección.
- **RMN**: Valora el grado de infiltración miometrial y la extensión local, lo cual orienta sobre el estadiaje tumoral, en lo cual basaremos la actitud quirúrgica a seguir. Sin embargo, su especificidad se ha mostrado baja en diversos estudios (52,53,54). (Imagen 1)

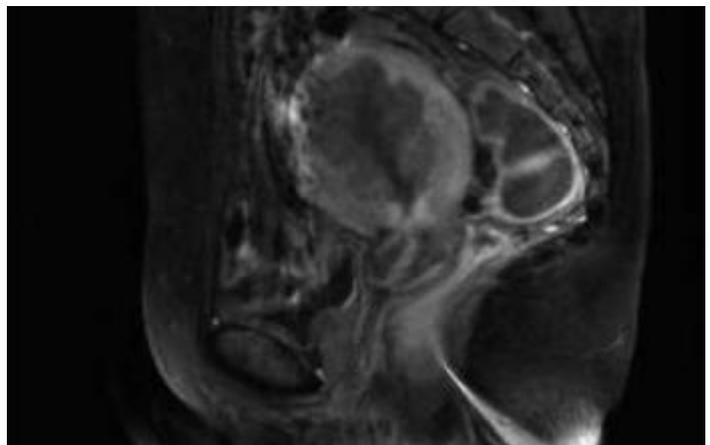


Imagen 1: RMN en paciente afecta de carcinoma de endometrio

- **1.2.2 Etiopatogenia**

A mediados de la década de los 80, Bokhman (12) clasificó el CE en dos tipos conceptualmente distintos según criterios clínicos y epidemiológicos (Tabla 1):

- **TIPO I:** supone el 60-70% del total de casos. Aparecen con cierta frecuencia en mujeres pre y perimenopáusicas, aunque la mayoría de los casos se presentan durante la menopausia. Se ha asociado al estímulo estrogénico endometrial, considerándose la hiperplasia atípica endometrial como lesión precursora (13). Son los definidos clásicamente como tipo endometriode, y la mayoría de ellos presentan grado histológico bajo (Imagen 2). Presentan un comportamiento estable, con baja agresividad y buen pronóstico. Suelen manifestar cambios genéticos tipo PTEN (14).

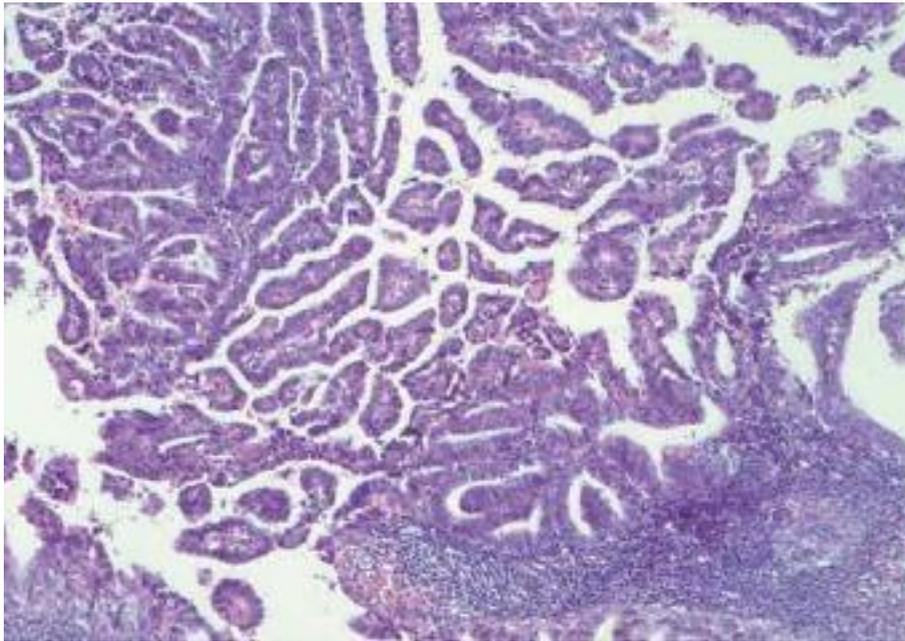


Imagen 2: Carcinoma Tipo I

- **TIPO 2:** son menos frecuentes, y suelen presentarse en edades más avanzadas. Son considerados por definición de alto grado histológico. Los tipos más frecuentes son seroso-papilar y de células claras (Imágenes 3 y 4). No se han identificado lesiones precursoras para este tipo de tumores. Su comportamiento es agresivo y el pronóstico malo (13). Suelen presentar alteraciones genéticas tipo P53 (14).

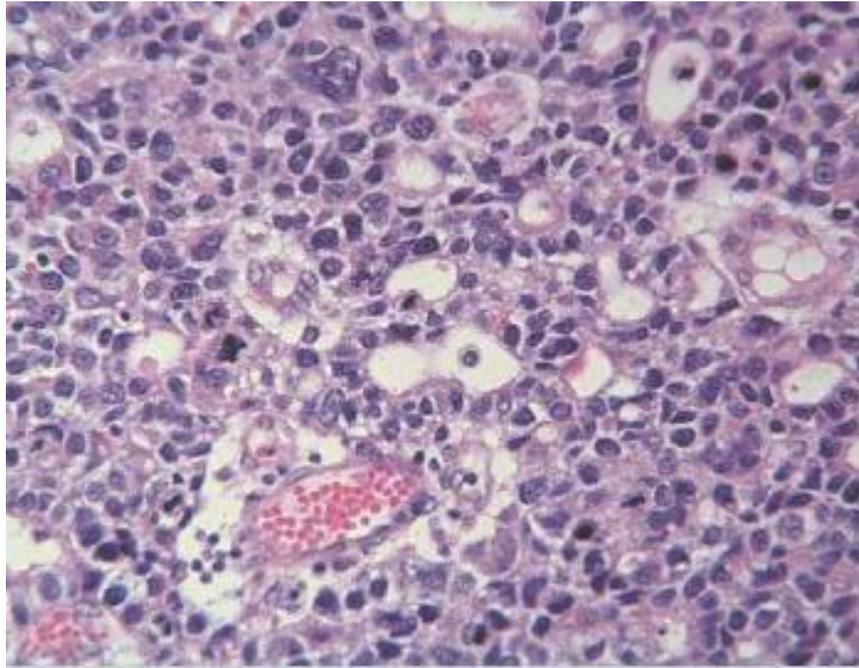


Imagen 3: Carcinoma Tipo II. Células claras

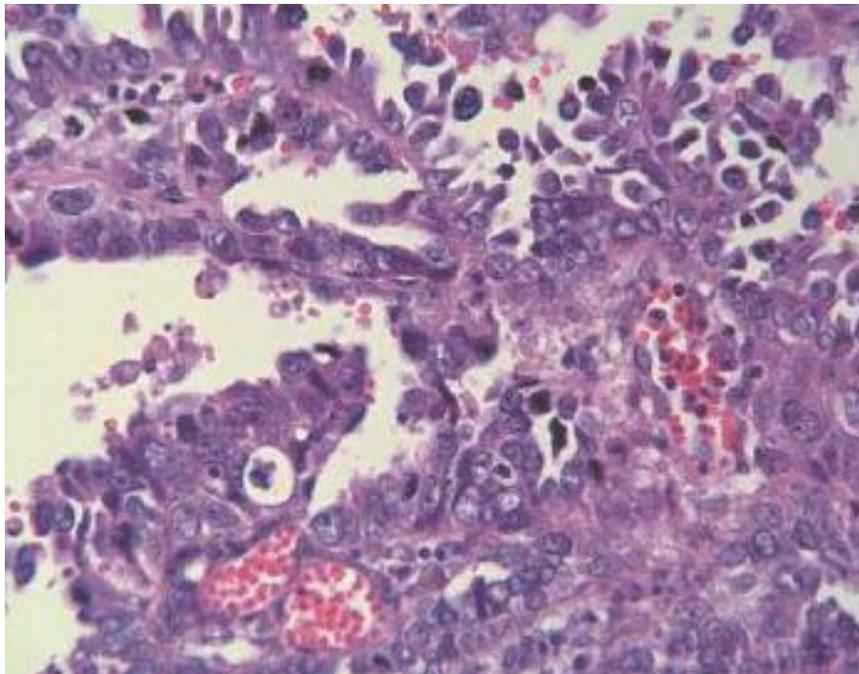


Imagen 4: Carcinoma Tipo II: Seroso-Papilar

Tabla 1: Carcinoma de endometrio Tipos I y II

	TIPO I	TIPO II
Proporción	60–70%	30–40%
Patología endometrial subyacente	Hiperplasia	Atrofia
Asociación a estrógenos	Si	No
Asociación a obesidad, hiperlipemia y diabetes	Si	No
Grado tumoral	Generalmente Bajo (G 1–2)	Alto (G 3)
Invasión miometrial	Superficial	Profunda
Potencial de diseminación linfática	Bajo	Alto
Pronóstico	Favorable	Desfavorable
Sensibilidad a progestágenos	Alta	Baja
Supervivencia a 5 años	86%	59%

Los distintos grados histológicos según la Federación Internacional de Ginecología y Oncología (FIGO) son los siguientes (15):

- GRADO 1: < 5% de patron sólido no escamoso, no morular
- GRADO 2: 6-50% de patron sólido no escamoso, no morular
- GRADO 3: > 50% de patron sólido no escamoso, no morular

El grado de atipia nuclear grave citológica debe hacer subir el grado histológico en un punto (de 1 a 2 ó de 2 a 3, respectivamente).

En la actualidad, los avances en diagnóstico molecular están suponiendo una revolución en cuanto a la consideración de los distintos tipos de cáncer, incluido el de endometrio. Identificar las mutaciones genéticas que condicionan el estado patológico de la célula tumoral permite un diagnóstico y clasificación más precisos y abre la puerta al desarrollo de nuevos tratamientos más específicos para cada tipo de tumor. La clasificación dual de Bokhman está siendo desplazada por otra más actual la cual diferencia 4 tipos tumorales en función de las alteraciones genéticas expresadas (13,14) (Tablas 2 y 3).

Tabla 2: Comparativa entre clasificaciones

	Bokhman	OMS	The Cancer Genome Atlas
Tipo de clasificación	Clínica y epidemiológica	Histológica	Características genómicas
Categorías	Tipo I	Endometriode	POLE (ultramutado) IMS (hipermutado) Número de copias bajo (endometriode) Número de copias alto (seroso-like)
	Tipo II	Seroso-papilar Células claras	Número de copias alto (seroso-like)

Tabla 3: Clasificación genómica del carcinoma de endometrio

	POLE (ultramutado)	IMS* (hipermutado)	Número bajo de copias (endometriode)	Número alto de copias (serosolike)
Aberraciones en el número de copias	Baja	Baja	Baja	Alta
Metilación IMS*/MLH1	IMS variable	IMS alto	IMS estable	IMS estable
Mutaciones habituales	POLE (100%) PTEN (94%) PIK3CA (71%) PIK3R1 (65%) FBXW7 (82%) ARID1A (76%) KRAS (53%) ARID5B (47%)	PTEN (88%) RPL22 (37%) KRAS (35%) PIK3CA (54%) PIK3R1 (40%) ARID1A (37%)	PTEN (77%) CTNNB1 (52%) PIK3CA (53%) PIK3R1 (33%) ARID1A (42%)	TP53 (92%) PPP2R1A (22%) PIK3CA (47%)
Tasa de mutaciones	Muy Alta	Alta	Baja	Baja
Tipo histológico	Endometriode	Endometriode	Endometriode	Seroso, endometriode y mixto
Grado tumoral	Mixto (G1-3)	Mixto (G1-3)	G 1-2	G 3
Progresión libre de enfermedad	Buena	Intermedia	Intermedia	Mala

*IMS: Inestabilidad de microsatélites

- 1.2.3 Factores pronósticos

Existen determinadas características clínicas e histopatológicas que han de considerarse a la hora de planificar tanto el tratamiento primario como el adyuvante.

1. Estadificación: Es el factor pronóstico de mayor peso (15). Viene determinado por la clasificación FIGO 2009 (Tabla 4). La presencia de afectación ganglionar, extensión a distancia o recidiva determinan un pronóstico desfavorable.

Tabla 4: Estadaje FIGO 2009

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

2. Tipo histológico: Presentan mejores tasas de supervivencia los tumores tipo 1 y peor lo de tipo 2 (13,18-24,32-39,52,58,64).
3. Grado histológico: Las pacientes con mayor grado tumoral presentan peores datos pronósticos (18-24, 32-39,52,58,64).
4. Edad: La recomendación actual es considerar a las pacientes mayores de 60 años como un subgrupo de riesgo mayor a la hora de planificar el tratamiento. Los estudios randomizados PORTEC-1 y GOG-99, realizados para la valoración del tratamiento adyuvante en cáncer de endometrio en estadios iniciales, identificaron la edad como un factor de mal pronóstico (16-19). Además, un estudio multicéntrico randomizado realizado en Italia en 2014 observó en un análisis secundario que la edad suponía un aumento en el riesgo de recidiva de la enfermedad (20).
5. Tamaño tumoral: El tamaño tumoral mayor de dos centímetros ha sido descrito como un factor de riesgo independiente de afectación ganglionar en las pacientes con carcinoma de endometrio en estadio I (21-23)
6. Invasión del espacio linfovascular (IELV): La presencia de células tumorales en el espacio linfovascular ha sido descrita como predictor de riesgo de afectación ganglionar (Imágenes 5 y 6). De este modo, la actualización de la guía ESMO publicada en 2013 (Tabla 5) considera dicho hallazgo histopatológico un factor determinante a la hora de considerar la realización de una linfadenectomía en casos de bajo y medio riesgo (24). Así mismo, ha sido identificado como un factor de mal pronóstico y de alto riesgo de recidiva, por lo que debemos considerarlo a la hora de decidir el tratamiento adyuvante (25-27)

Tabla 5: Grupos de riesgo según guía ESMO

BAJO	Estadio IA G1-2
INTERMEDIO	Estadio IB G1-2
ALTO-INTERMEDIO	Estadio IA G3 (Tipo I) con o sin IELV Estadio IA-B G1-2 con IELV
ALTO	Estadio IB G3 (Tipo I) con o sin IELV Estadio II Estadio III (Tipo I) sin enfermedad residual Tipo 2
AVANZADO	Extensión fuera de la pelvis verdadera y/o afectación de vejiga y/o recto
METASTASICO	Estadio IVB

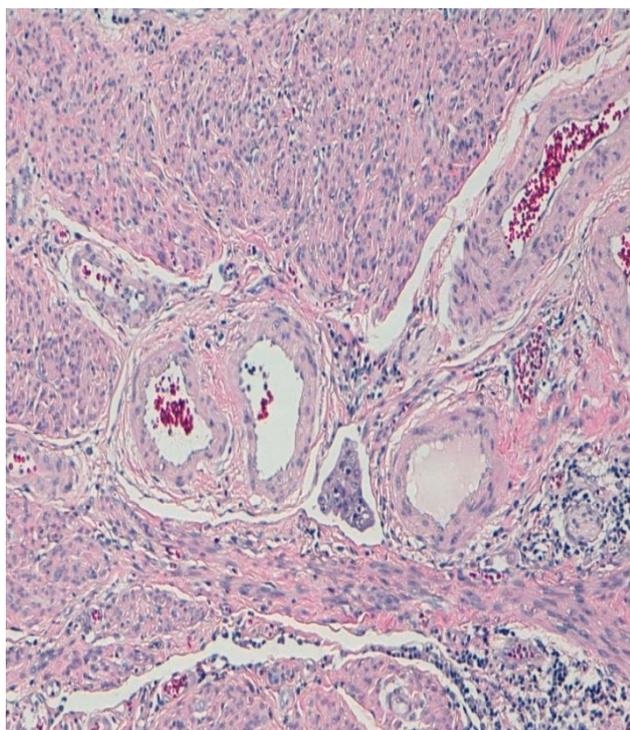


Imagen 5: IELV aislada

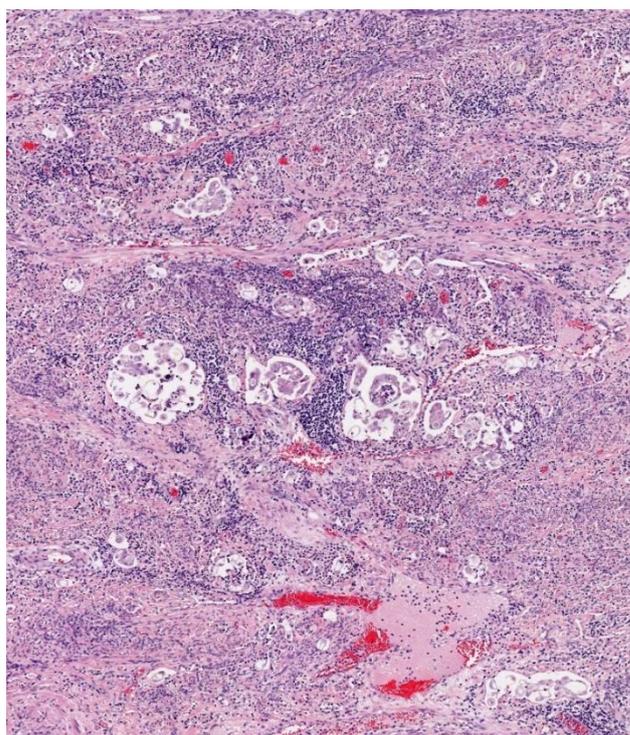


Imagen 6: IELV extensa

1.2.4 Tratamiento

El tratamiento del carcinoma de endometrio es principalmente quirúrgico (28). Existen diferencias en cuanto a su manejo dependiendo del tipo tumoral.

Los tumores tipo II son por definición lesiones de alto grado, con riesgo de diseminación a distancia incluso en estadios iniciales. Por ello se recomienda una estadificación completa que incluirá de forma sistemática, independientemente del estadiaje tumoral, histerectomía total con doble anexectomía, linfadenectomía pélvica y paraaórtica, biopsias peritoneales y omentectomía (29,30).

Respecto a los tumores tipo I existe polémica en cuanto a la planificación quirúrgica. En general, se realiza una histerectomía total con doble anexectomía (HT+DA). La histerectomía radical en estadio I no está recomendada, y en estadio II sólo se contempla para obtener márgenes libres de tumor (31,32,33). También se realizan lavados peritoneales, aunque el resultado de éstos no modifica el estadiaje.

Según el grado histológico y la extensión tumoral se decidirá el resto del tratamiento.

Actualmente, la mayoría de las guías clínicas basan el manejo de la vía linfática en la clasificación sugerida por el National Cancer Institute norteamericano (NCI), y en función de dichos criterios ha sido diseñado el presente estudio (2). La enfermedad se organiza en tres grupos de riesgo según estadio y grado histológico, :

- **BAJO RIESGO: Estadio IA G1 o G2:** HT+DA. Se considera obviar la linfadenectomía, ya que ésta puede suponer un incremento excesivo del riesgo quirúrgico sin que su realización haya podido demostrar ventajas pronósticas.
- **RIESGO MEDIO: Estadio IA G3 y estadio IB G1 o G2:** HT + DA +/- Linfadenectomía. La controversia en cuanto al manejo quirúrgico de la vía linfática en el cáncer de endometrio es mayor en este grupo.

Existe conflicto sobre la necesidad de realizar linfadenectomía en cuanto a riesgo-beneficio.

- **ALTO RIESGO: Estadios IB G3 y estadios > II:** Actualmente hay consenso sobre la necesidad de realizar linfadenectomía pélvica y paraaórtica en este grupo de pacientes.

La tendencia actual en el manejo de carcinoma Tipo I en estadios iniciales se dirige hacia una reducción del componente quirúrgico. De este modo, el NCI (2) concreta que “una linfadenectomía no se recomienda” en caso de :

- Estadio IA G1 o 2 (endometrioides de bajo riesgo)
- Estadio IB G1 (endometrioides de medio/bajo riesgo)

Sin embargo deja en el aire la siguiente afirmación: “Podría, sin embargo, ser considerada una linfadenectomía en casos de ...”:

- Estadio IA G3 (medio/alto riesgo)
- Estadio IB G2 (medio/alto riesgo)

Por tanto, el conflicto en cuanto al manejo quirúrgico de esta enfermedad se centra principalmente en aquellas pacientes con tumor limitado al cuerpo uterino (estadio I) con grados histológicos bajos o medios (G1, G2). Así mismo, existe discusión sobre la consideración de riesgo en aquellas pacientes que presentan extensión tumoral hacia el cérvix (estadio II) pero con grados histológicos bajos (G1).

En lo referido a la vía de abordaje, laparoscopia (LPS) y laparotomía (LPT) muestran similares resultados oncológicos pero con las ventajas en cuanto a complicaciones y recuperación que presenta la cirugía mínimamente invasiva, que se ven magnificadas en el perfil de paciente afecto de carcinoma de endometrio, el cual presenta con frecuencia comorbilidad asociada tipo obesidad, DM o HTA.

Los beneficios de la LPS en esta enfermedad han sido informados en varios estudios randomizados, por lo que se considera la vía de elección siempre que sea posible (34-37).

Respecto al tratamiento adyuvante (Tabla 6), estaría indicada la aplicación de radioterapia (RT), braquiterapia (BT) o quimioterapia (QT) en función del estadio, grado tumoral y factores de riesgo asociados. El tratamiento hormonal con progestágenos no se recomienda como opción inicial ya que no ha demostrado su efecto protector ante la aparición de posibles recidivas (38). Sin embargo, sí que deben ser tenidos en cuenta como opción de tratamiento primario en pacientes inoperables que no puedan someterse a RT y en casos de recidiva tumoral bien diferenciada y/o que exprese receptores hormonales, registrándose respuestas del 25% (39,40).

La indicación de RT en el adenocarcinoma de endometrio se basa en el estadiaje, el grado tumoral y la posibilidad de cirugía. Actúa sobre el control local y regional de la enfermedad, estando indicada en los casos de alto y medio riesgo de recidiva, influyendo sobre el periodo libre de enfermedad pero no sobre la supervivencia en estadios iniciales. En los casos de bajo riesgo se recomienda restringir su empleo en función de los factores pronósticos reservándola como terapia efectiva de rescate en caso de recidiva locoregional (41-42).

El tratamiento con QT está indicado fundamentalmente en estadio III/IV, aunque algunos estudios recientes sugieren que el tratamiento secuencial de RT+QT también en pacientes en estadios iniciales con factores de alto riesgo de recidiva asociados se muestra superior a la administración de RT en solitario, con una disminución del 36% en el riesgo de recidiva o muerte (43).

El hecho de presentar metástasis linfáticas condiciona un estadio III, por lo que infravalorar la vía linfática puede condicionar que la paciente reciba un tratamiento inferior al requerido.

Tabla 6: Tratamiento adyuvante en el carcinoma de endometrio

ESTADIO I	IA	G1 y G2 sin factores de riesgo: No tratamiento adyuvante G1 y G2 con factores de riesgo y G3: BT exclusive
	IB	G1 y G2 sin factores de riesgo: BT exclusive En ausencia de estudio ganglionar (linfadenectomía) se puede aplicar radioterapia externa (RTE) o bien evaluar reestadificación quirúrgica G1 y G2 con factores de riesgo y G3: RTE+BT G3 con factores de riesgo: RTE+BT , y valorar tratamiento secuencial con quimioterapia (QT)
ESTADIO II		G1 y G2: RTE+BT G3: Valorar añadir tratamiento secuencial con QT
ESTADIO III	IIIA/B	RTE+BT Evaluar tratamiento secuencial con QT
	IIIC	QT+RTE pélvica ± aorto-cava + BT
ESTADIO IV	IVA	Reducción quirúrgica + QT Valorar RTE +/-BT
	IVB	RTE con carácter paliativo.

2. CONFLICTO ACTUAL

La evaluación de la diseminación linfática en la estadificación del cáncer de endometrio sigue siendo área de discusión en el campo de la oncología ginecológica.

El estadiaje quirúrgico completo mediante linfadenectomía es aceptado por la mayoría de los profesionales como el tratamiento estándar para la mayoría de los pacientes con carcinomas de medio-alto riesgo. Sin embargo, el manejo de las pacientes con diagnóstico preoperatorio de carcinoma Tipo 1 de bajo-medio riesgo sigue siendo tema de intenso debate, con amplia variación en cuanto al manejo ganglionar intraoperatorio. Dicha discrepancia se debe a la baja incidencia de metástasis ganglionares y al buen pronóstico que suele presentar este grupo de pacientes.

Existe preocupación de sobretratar al subgrupo de bajo riesgo, incrementando el riesgo quirúrgico al realizar linfadenectomías innecesarias en una enfermedad que afecta a un perfil de paciente con alta prevalencia de comorbilidad asociada, típicamente obesidad, hipertensión o diabetes.

La linfadenectomía, independientemente de las características del paciente, implica un mayor riesgo de complicación vascular, nerviosa o linfática.

Efectivamente, el riesgo vascular durante la linfadenectomía pélvica o paraaórtica se ve aumentado debido a la disposición anatómica de las cadenas pélvicas, las cuales discurren en estrecha unión a los grandes vasos envolviéndolos a lo largo de todo su trayecto, por lo que extirparlos requiere gran experiencia y habilidad quirúrgica, ya que un accidente a dicho nivel puede derivar en consecuencias graves.

La estructura nerviosa con mayor riesgo de lesión durante la linfadenectomía es el nervio obturador, el cual discurre junto a sus vasos homónimos atravesando medialmente la fosa a la que da nombre. Dicha región se encuentra ocupada por abundante tejido linfo-graso al cual llega gran parte del drenaje del útero, por lo que se hace obligatorio biopsiarlo para un correcto estadiaje. **Irving** (44), en 2004, informó que el nervio obturador es la estructura nerviosa que con mayor frecuencia sufre lesiones en la cirugía ginecológica, especialmente en las intervenciones oncológicas y en la endometriosis. La clínica se caracteriza por limitación en la adducción del muslo con hipoestesia y parestesias en su cara interna.

En 2011, **Konno** (45) evaluó la morbilidad de las linfadenectomías pélvicas y paraaórticas en un estudio retrospectivo de 250 pacientes tratadas para cáncer endometrial. En el grupo de pacientes con linfadenectomía pélvica, se informó linfedema de extremidades inferiores en un 28,3%, linfocele (> 6 cm) no infectado en el 5,8% , linfocele infectado y sintomático en el 3,6%, herida visceral en el 2,2% y trombosis venosa también en el 2,2%. Estas complicaciones requirieron reintervención en el 4,3% de los casos.

Respecto al estudio preoperatorio tumoral, clásicamente se ha considerado que la precisión de la RMN para predecir la profundidad de la invasión miometrial oscila entre el 80 y el 95% (46-51). Sin embargo, recientemente han surgido estudios que ponen en entredicho la fiabilidad de la prueba, documentado discordancias significativas entre el estadiaje y grado tumoral informado por estudio preoperatorio respecto al definitivo resultante del análisis histopatológico de la pieza quirúrgica. Debemos tener en cuenta que, al no realizar linfadenectomía en los casos considerados de bajo riesgo, nos estamos arriesgando a infratratarse al paciente en caso de que la biopsia definitiva informe un estadiaje o grado mayor del esperado.

Ballester et al (52) observaron que sólo el 24% de los tumores de endometrio eran estadificados correctamente por RM preoperatoria. Así mismo, **Frumovitz** (53) informó datos similares de discordancia entre el grado histológico informado por biopsia preoperatoria respecto al resultante del análisis patológico final.

La omisión de realizar linfadenectomía basándonos en el estudio preoperatorio implica arriesgarnos a infraestadificar al paciente lo cual interferirá a la hora de planificar el tratamiento adyuvante óptimo.

En nuestro medio, en 2015, la Dra **Cuadra** (54), del Hospital Universitario de Vitoria, publicó un estudio retrospectivo en el que analizaron la sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y valor predictivo negativo de la RMN y biopsia para la estadificación y tipificación preoperatoria del cáncer de endometrio. Incluyeron 174 casos, con la finalidad de demostrar la utilidad del análisis intraoperatorio del útero para confirmar estadio y grado antes de decidir si realizar o no linfadenectomía. En sus resultados se evidenció una baja especificidad tanto de la RMN (63%) como de la biopsia preoperatoria (65%). De este modo, el 20% de los tumores clasificados por RMN como IA y el 17% de los IB, fueron reclasificados a estadios mayores tras el análisis histopatológico de la pieza. Respecto a la biopsia, el 25% de los tumores informados preoperatoriamente como G1, presentaron grados histopatológicos mayores (G2 o G2) en el análisis definitivo. Concluyeron que, de

haber decidido realizar o no linfadenectomía en base al estudio preoperatorio, el 12,65% de la pacientes habrían rebido un tratamiento inferior al necesario.

Efectivamente, muchos profesionales defienden el estudio histopatológico intraoperatorio del útero mediante cortes por congelación como la solución al problema, de modo que se podría decidir si realizar o no linfadenectomía en función del grado tumoral y extensión local informado por éste. Sin embargo, el estudio intraoperatorio puede resultar menos preciso dado que las técnicas de corte y tinción difieren de la definitivas y el tiempo del que dispone el patólogo es limitado. Los estudios realizados al respecto muestran resultados contradictorios. En 2014, **Kumar** (55), de la clínica Mayo de Rochester, en una serie prospectiva de 784 pacientes, informó una discordancia únicamente del 4% respecto al estadiaje y grado definitivo. Sin embargo, diez años antes **Frumovitz** (56), en el Anderson Cancer Center de Houston, había registrado una discordancia del 44,2% en una serie de 129 pacientes. La falta de homogeneidad entre datos hace necesario continuar investigando en busca de una solución fiable, menos dependiente del profesional y centro realizador, la cual permita ajustar qué pacientes serán realmente candidatas a la realización de una linfadenectomía.

En 1987 **Creasman** informó que la invasión miometrial y el grado histológico eran factores independientes para la metástasis ganglionar en un estudio retrospectivo de 621 pacientes con cáncer endometrial en estadio I (57). Ya en el año 2000, **Mariani** et al sugirieron que la linfadenectomía podría omitirse en mujeres con cáncer endometrioide sin invasión miometrial, y en aquellos con tumores de grado 1-2, invasión miometrial menos de 50%, diámetro tumoral menor que 2 cm, y sin evidencia de tumor fuera del cuerpo uterino (58).

Dos ensayos aleatorios en fase III muestran que no existe beneficio para la linfadenectomía pélvica en cuanto a supervivencia global o libre de recurrencia en pacientes con carcinoma endometrial en estadios precoces:

En primer lugar, en 2009 se publicó el estudio multicéntrico

internacional **ASTEAC** ("A Study about Treatment of Endometrial Cancer") (59) en el cual se realizó seguimiento a 3 años a 1408 pacientes diagnosticadas de carcinoma de endometrio confinado al útero aleatorizándolas a linfadenectomía vs ninguna disección ganglionar para comparar posteriormente la evolución en ambos grupos. Tras analizar los datos no observaron que la linfadenectomía aportase beneficio terapéutico en el cáncer de endometrio en estadios iniciales en términos de supervivencia global o libre de enfermedad. Sin embargo, la metodología del ensayo está siendo duramente criticada, y no todo el mundo está dispuesto a abandonar la evaluación linfática, aún en estas etapas tempranas, argumentando su necesidad para poder obtener el estadiaje real, necesario para planificar un tratamiento óptimo.

En el segundo ensayo, publicado en 2008, **Benedetti** et al aleatorizaron para linfadenectomía pélvica vs no linfadenectomía una serie de 514 pacientes diagnosticadas de carcinoma de endometrio en estadio I. En el seguimiento a los 5 años no se observaron diferencias en ambos grupos en cuanto a supervivencia o periodo libre de enfermedad. Sin embargo, en el grupo de linfadenectomía, el 13% de las pacientes presentaron metástasis, por lo que requirieron tratamiento adyuvante específico (60). Los investigadores concluyeron que la linfadenectomía, a pesar de no presentar beneficios terapéuticos directos en pacientes en estadio I, no debe dejar de recomendarse ya que se hace necesaria para completar el estadiaje y ajustar el tratamiento adyuvante necesario dada la alta frecuencia en la que el diagnóstico cambió de estadio I a IIIC₁ en este tipo de pacientes de supuesto bajo riesgo.

En ambos estudios los resultados han sido descritos tras una observación de 3 y 5 años respectivamente. Habría que esperar los resultados tras un seguimiento más prolongado para concluir de forma más determinante sobre el beneficio de la linfadenectomía en los grupos de bajo riesgo.

En los casos de alto riesgo, varios estudios han informado que la realización de un linfadenectomía pélvica y paraaórtica no sólo tiene utilidad diagnóstica, sino también terapéutica, ya que aporta beneficios en cuestión de supervivencia y periodo libre de

enfermedad en este grupo (61-67). Sin embargo, en los casos de bajo y medio sigue existiendo polémica. A lo largo de los años, se han sugerido ciertos **factores de riesgo** para orientar sobre la probabilidad de presentar afección ganglionar, y así poder seleccionar aquellas pacientes que podrían beneficiarse de una linfadenectomía:

- Tamaño del tumor.
- Tipo histológico 1 o 2.
- Grado histológico 1, 2 o 3.
- Invasión linfovascular.
- Infiltración miometrial.

A pesar de ello, en la práctica, se cree que cerca del 80% de las linfadenectomías realizadas resultan finalmente negativas, y, por tanto, podrían evitarse.

Surge la necesidad de obtener una técnica de muestreo ganglionar con tasas de detección (TD) y valor predictivo negativo (VPN) suficientes como para informar con fiabilidad sobre el estado ganglionar real de la paciente, pero que resulte menos agresiva que la linfadenectomía completa, especialmente para las pacientes de bajo y medio riesgo, en las cuales se han observado tasas de afectación ganglionar muy bajas pero resultando arriesgado no realizar valoración linfática.

3. CONTEXTO DEL GANGLIO CENTINELA EN EL CÁNCER DE ENDOMETRIO

El concepto de ganglio centinela (GC) fue descrito por primera vez por **Cabanas** en 1977 (68). El objetivo de este procedimiento es la reducción de la agresión quirúrgica en etapas precoces del cáncer (cuando éste es potencialmente curable) preservando lo máximo posible la función de los órganos y mejorando de la calidad de vida postoperatoria.

La técnica del GC permite evaluar el estado linfático regional para así poder seleccionar aquellos pacientes que requieran completar la linfadenectomía.

En el campo de la ginecología oncológica, el protocolo de evaluación linfática mediante GC forma ya parte de la rutina terapéutica en el cáncer de mama (69-76), y se encuentra en fases avanzadas de validación en el cáncer de vulva (77-90) y cérvix (91-102). En el caso del cáncer endometrial, dado que la mayoría de los pacientes son diagnosticados en estadios precoces, y que, en estas fases, las tasas de afectación ganglionar son muy bajas, el procedimiento del ganglio centinela se convierte en un instrumento atractivo para seleccionar a aquellos pacientes que realmente se van a beneficiar de una linfadenectomía sin asumir riesgos innecesarios.

Dentro de este contexto, gracias al desarrollo de las técnicas de diagnóstico inmunohistoquímico, aparece en escena el concepto de micrometástasis ganglionares (MM), cuya significación pronóstica está aún por determinar. Para su detección son necesarias técnicas de ultraseccionamiento e inmunohistoquímica (IHQ), mucho más laboriosas que las tradicionales técnicas de corte y tinción con hematoxilina y eosina (H&E), de modo que no pueden ser realizarlas de forma sistemática en el total de ganglios obtenidos en una linfadenectomía. Sin embargo, el empleo de dichas técnicas sí que es posible en un número reducido de ganglios, cobrando mayor interés el concepto de ganglio centinela ante la posibilidad de aumentar la tasa de detección de metástasis linfáticas,

disminuyendo el porcentaje de pacientes infraestadiados e infratratados.

Si efectivamente observamos que los GCs son capaces de representar el verdadero estado tumoral de la cadena linfática completa, la inmunohistoquímica y el ultraseccionamiento podrían ser incluidos en la rutina de estadificación del cáncer de endometrio.

4. LA TÉCNICA DEL GANGLIO CENTINELA EN EL CÁNCER DE ENDOMETRIO

4.1 INTRODUCCIÓN:

Durante el proceso de validación de la técnica del GC en esta enfermedad se han descrito diferentes métodos de procedimiento en función del trazador y del lugar de inyección empleado.

Lo que otorga calidad y validez a la técnica es la capacidad de identificar uno o varios GCs que pudieran representar de forma fiable el estado de las cadenas linfáticas hacia las que drena el tumor.

La sustancia inyectada, el lugar de inyección y las técnicas empleadas para identificar los GCs son los principales puntos a analizar.

Clásicamente la sustancia inyectada ha sido el tinte azul, el cual es más barato y accesible. Sin embargo su empleo en combinación con radiofármacos (Tc99) facilita la identificación tanto pre (por linfogammagrafía) como intraoperatoria (mediante sondas de radiodetección portátiles). Más recientemente, se están empleando sustancias fluorescentes las cuales parecen mejorar la identificación de los GCs mediante visualización directa respecto al tinte azul sin necesidad de combinar trazador radiactivo (104).

En estos años han sido propuestas 3 técnicas de inyección posibles: el cuerpo uterino (intramiometrial subserosa), el cuello uterino y peritumoral mediante histeroscopia.

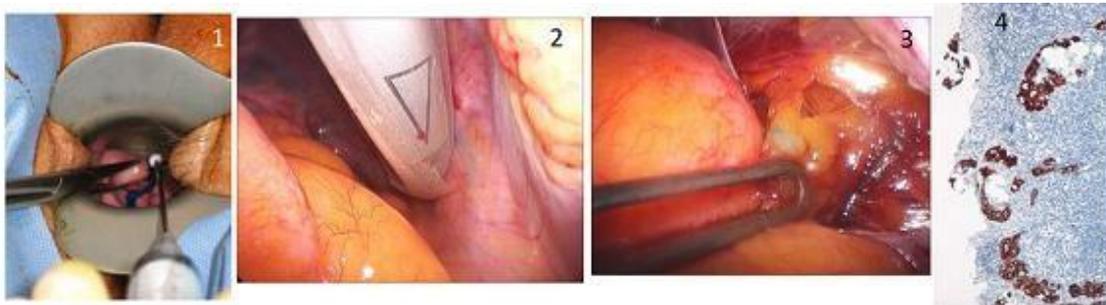


Imagen 7: 1. Inyección pericervical de tinte azul. 2. Búsqueda de GCs mediante sonda de detección gamma. 3. Disección de un GC vía laparoscópica. 4. Análisis histológico del ganglio

4.2 CONCEPTOS ESTADÍSTICOS

Para comprender la situación actual y desarrollar el estudio, es necesario definir ciertos conceptos:

- **Tasa de detección:** porcentaje de pacientes, entre todos los sometidos a la técnica, en los que al menos un GC pudo ser identificado.
- **GC positivo:** aquel en el cual se detecta metástasis, bien sea por técnicas convencionales o por IHQ.
 - **Verdadero negativo (VN):** GC negativo cuando el resto de ganglios de la linfadenectomía también resultan negativos.
 - **Falso negativo (FN):** GC negativo cuando alguno de los demás ganglios obtenidos en la linfadenectomía resulta positivo.
 - No existen falsos positivos, el hecho de que un GC resulte positivo se considera de por sí metástasis ganglionar. La Especificidad se fija por defecto en el 100%.
- **Sensibilidad (S):** Probabilidad de que un paciente con metástasis ganglionar presente un GC positivo. Es el porcentaje de pacientes con GC positivo entre todos los pacientes en los que se demostró metástasis ganglionar tras linfadenectomía ($S = VP / VP + FN$).
- **Valor predictivo negativo (VPN):** Probabilidad de que si el GC resulta negativo no exista realmente metástasis ganglionar. Es el porcentaje de casos con GCs verdaderos negativos entre todos los pacientes que presentaron GCs negativos ($VPN = VN / VN + FN$).
- **Tasa de falsos negativos (TFN):** Es la proporción de GCs falsos negativos entre todos los pacientes que presentaron posteriormente afectación linfática. Resulta de dividir los falsos negativos entre todos los pacientes con linfadenectomía positiva ($TFN = FN / FN + VP$).

Si razonamos lo anteriormente expuesto podemos concluir que el

objetivo para poder validar la técnica es obtener una tasa de detección aceptable, así como un alto VPN y una baja tasa de falsos negativos que permita tener la certeza de que la negatividad del GC refleja el verdadero estado del resto de la cadena linfática.

4.3 LOS TRAZADORES

El drenaje linfático del útero es complejo y puede dirigirse hacia múltiples regiones linfáticas (Imagen 8). Se extiende a lo largo de las vías obturadoras, ilíacas (externas, internas o comunes), cava y aorta, y también hacia el tejido parametrial y espacio presacro. Hay tres posibles rutas para el drenaje linfático:

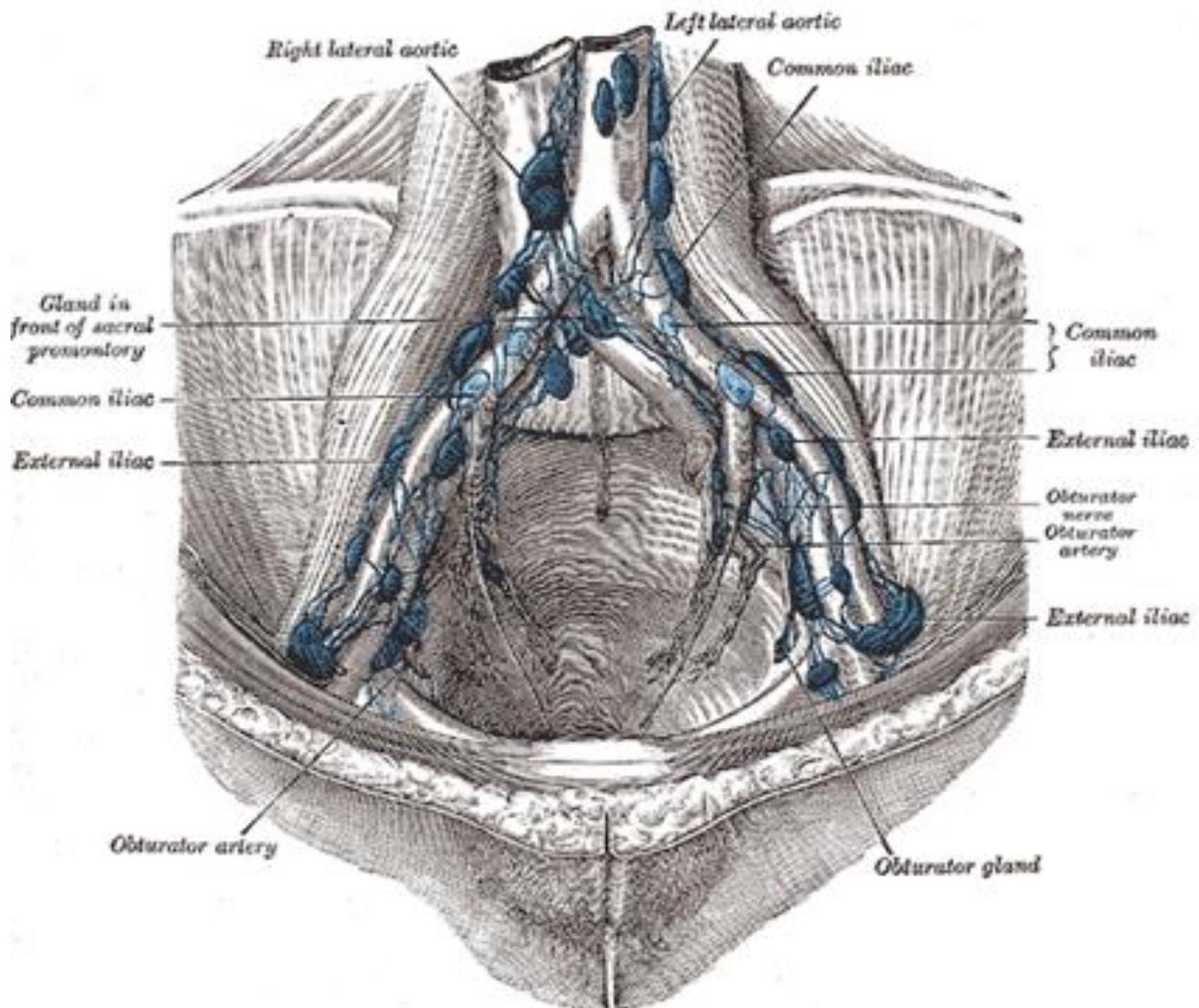


Imagen 8: Sistema linfático pélvico

1. A través de las regiones hipogástricas y obturador: drenan a las cadena ilíacas comunes.
2. A lo largo de los ligamentos redondos: drenan a las cadenas inguinales.
3. A través de los vasos ováricos: drenan directamente hacia las cadenas para-aórticas.

Inicialmente, la técnica del ganglio centinela se desarrolló con el empleo de colorante azul. Más tarde se introdujo el uso de coloide radiomarcado, obteniéndose mejores resultados combinando ambos trazadores. Ya en los últimos años, se están introduciendo técnicas que emplean sustancias fluorescentes, mostrando resultados prometedores (104).

En los estudios que usaron tinte azul combinado con radiocoloide las tasas de detección oscilan entre el 70% y el 100%, mientras que los estudios que utilizaron únicamente colorante azul se obtuvieron tasas de detección menores.

Sin embargo, en los estudios de **Leliebre** y de **Bats**, 3 pacientes presentaron ganglios metastásicos que se tiñeron de azul pero que no presentaron radiactividad (103), lo que lleva a la consideración de no abandonar el colorante azul como complemento a la sustancia radiactiva (Imágenes 9 y 10).



Imagen 9: GC azul en la región ilíaca común derecha

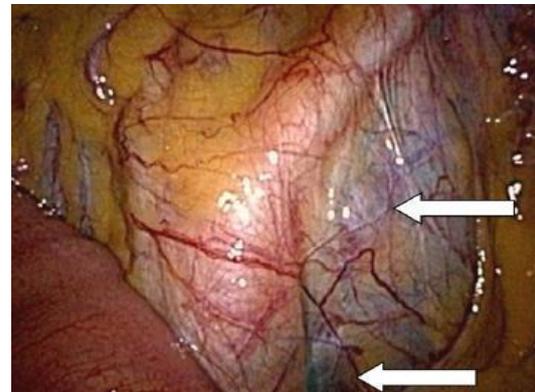


Imagen 10: GC azul en la región aórtica derecha

Es difícil comparar los resultados obtenidos con los diferentes trazadores debido a que los lugares de inyección también difieren de una serie a otra. **Frumovitz** et al (53) aplicaron tinte azul y radiocoloide a la vez en inyección subserosa pero informaron una tasa de detección de tan sólo el 40%, la cual fue inferior a las tasas descritas usando tinte azul únicamente, si bien este estudio estuvo compuesto exclusivamente por pacientes con carcinoma endometrial de alto riesgo. No hay datos relativos a la inyección subserosa con radiocoloide en solitario, posiblemente debido a las medidas restrictivas cuando se manipulan los productos radiactivos. La inyección de radiocoloide ofrece la ventaja de que permite realizar una linfogammagrafía para conocer preoperatoriamente la ubicación del GC, lo cual nos orienta sobre dónde debemos centrar la búsqueda antes de iniciar la cirugía. Además facilita la identificación quirúrgica de los GC empleando sondas de detección gamma, ya que en numerosas ocasiones el ganglio no es fácil de identificar por visualización directa.

En los últimos años, se han empleado sustancias no radiactivas, fluorescentes a la luz en el espectro infrarrojo cercano (NIR) (700-900 nm), para la identificación del GC en el cáncer de estómago, mama, recto, y, muy recientemente, en el cáncer de cérvix y endometrio. Actualmente, el verde de indocianina (ICG) es el agente fluorescente de elección para la detección del GC (Imagen 11). La experiencia en su manejo clínico es amplia para otros estudios diagnósticos con un excelente perfil de seguridad (usado para confirmar la permeabilidad de las anastomosis vasculares en cirugía cardiovascular y para identificar ciertos

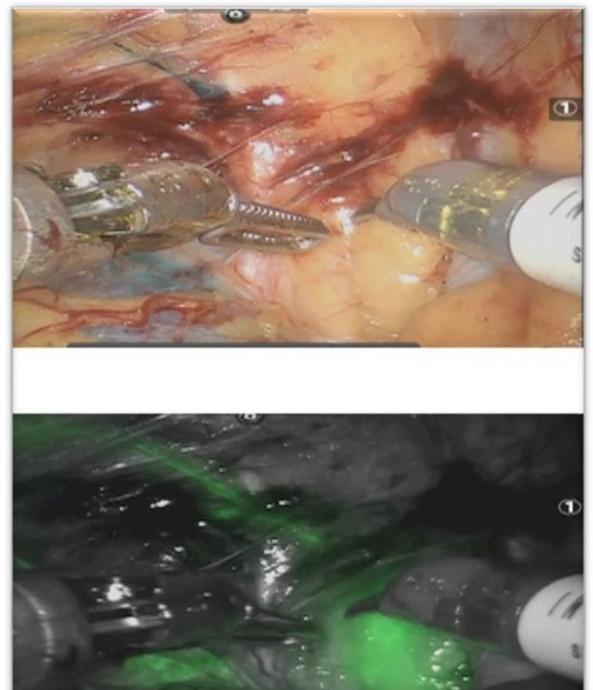


Imagen 11: Identificación de GC por fluorescencia

tumores renales, los cuales presentan fotopenia relativa en el parénquima circundante). El empleo de este tipo de trazadores está reportando resultados prometedores, ofreciendo tasas de detección equiparables a los de las sustancias radiomarcadas con una mayor seguridad y facilidad en aspectos de gestión, ya que se administra en el mismo acto quirúrgico, sin requerir pruebas de imagen en las horas previas. La principal limitación para el uso de la fluorescencia es que precisa de tecnología específica, lo cual supone una importante barrera económica si se desea generalizar el uso de la técnica.

En 2012, **Holloway** (104) publicó un estudio en el que comparaba los resultados de detección de GC mediante fluorescencia vs tinte azul. Concluyó que las imágenes con fluorescencia NIR tras inyección intracervical de ICG detectaron GCs bilaterales (97%) y GCs metastásicos (100%) con mayor frecuencia que mediante mapeo colorimétrico tras inyección intracervical de tinte azul, y que, la combinación de ambos métodos ofrecía una extraordinaria tasa de detección bilateral cercana al 100%.

4.4 EL LUGAR DE INYECCIÓN

Aún no hay consenso sobre el sitio ni número de inyecciones óptimas. El drenaje del trazador parece ser diferente de acuerdo con el lugar de inyección.

- **4.4.1 Inyección miometrial subserosa**

En 1996, **Burke** publicó un informe pionero en cuanto a la identificación del GC en el cáncer endometrial. En su serie de 15 pacientes, en el momento de la laparotomía, se ocluyeron los vasos con hemoclips y se inyectó isosulfán azul en el miometrio del fondo uterino en 3 sitios de la línea media. Se procedió a la identificación y eliminación de los ganglios teñidos, seguida del procedimiento de estadiaje estándar mediante linfadenectomía. Se observó captación de tinte en al menos un ganglio en el 67% de los casos. De los 31 GCs identificados, 12 (39%) se hallaron en la región paraaórtica. Dos de los cuatro ganglios que resultaron metastásicos no habían captado colorante azul (tasa de falsos negativos del 50%) (105). **Holub**, en 2002, y **Gien**, en 2005, informaron tasas similares de detección del 61,5% y 56%, respectivamente, utilizando una técnica similar (106, 107). Por otro lado, en 1999, **Echt** no había conseguido identificar ningún GC en su corta serie de 8 pacientes (108).

Ya en 2007, **Lopes** informó los resultados de la biopsia del GC en 40 pacientes con carcinoma endometrial limitado al útero. Después de acceder a la cavidad abdominal, se inyectó tinte azul intramiometrial en un punto equidistante de ambos cuernos uterinos; en las paredes anterior y posterior. El GC fue identificado en 31 pacientes (77%): en la región paraaórtica en 7 casos: en la región pélvica en 17, y en ambas regiones en 7. Destacaron el porcentaje de identificación de GCs paraaórticos (109).

También en 2007, **Li** documentó una tasa de detección del 75%

inyectado azul de metileno en el miometrio subseroso fúndico y en el istmo uterino. En su serie de 20 pacientes, informaron una tasa de detección 75% (110).

Ese mismo año, **Altgassen** trató de aportar ciertas innovaciones con el fin de depurar la técnica y obtener mejores resultados en cuanto a detección. Utilizaron 8 puntos de inyección subserosos (4 ventrales y 4 dorsales) y finalmente obtuvieron una tasa de detección del 92%, que ha sido la más alta descrita hasta ahora mediante esta técnica. Estos datos parecen indicar que la tasa de detección aumenta con el número de inyecciones en diferentes lugares del cuerpo uterino (111).

- **4.4.2 Inyección pericervical**

El cérvix es el lugar de inyección más accesible y reproducible tanto para tinte azul como para el radiocoloide.

Varios estudios han utilizado el cuello del útero como sitio de inyección, ya sea exclusivamente o en combinación con una inyección en el miometrio subseroso. Las tasas de identificación del GC variaron del 80% al 100%.

En 2003, **Pelosi** (112) evaluó la fiabilidad del mapeo linfático con inyección cervical combinada de radiocoloide y tinte azul en pacientes con cáncer de endometrio en etapa temprana. Todos los GCs detectados fueron ilíacos.

En 2007, **Delpech** (113) informó los resultados de la biopsia del GC en 23 pacientes con cáncer de endometrio. Se inyectaron cuatro inyecciones de Tc 99m en el cérvix el día antes de la cirugía seguidas de dos inyecciones de tinte azul intraoperatoria. Se obtuvo una tasa de detección del 83%. Los 47 GCs detectados se encontraron en la región pélvica. No se encontraron GCs en la región paraaórtica.

Previamente, en 2004, **Holub** (114) había publicado los resultados de un estudio en el que emplearon una combinación de inyecciones cervicales y subserosas de tinte azul, habiendo informado también una tasa de detección en el rango del 80%. Se detectó un caso de GC paraaórtico de entre los 25 pacientes que componían la serie.

En 2011, el Dr **Cordero** (115) publicó un estudio compuesto por 19 pacientes con enfermedad en estadio I. El radiocoloide fue administrado con 2 inyecciones intracervicales (3 y 9h) el día antes de la cirugía, y el tinte azul también con 2 inyecciones cervicales en las mismas posiciones en el momento de la inducción anestésica. Inmediatamente después de la obtención de imágenes planares con linfogammagrafía, se realizó una adquisición tomográfica SPET-TC en el mismo equipo (Imagen 12). La tasa de detección fue del 89%.

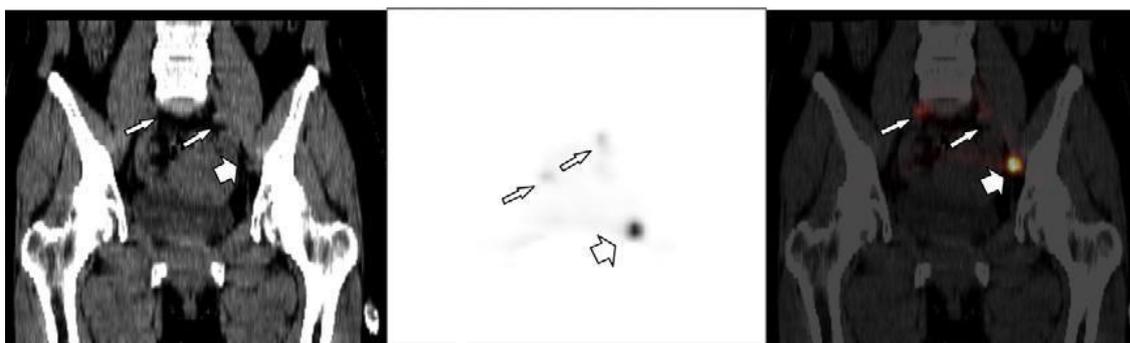


Imagen 12: Imágenes coronales TAC, SPECT y SPECT-TAC fusionadas de la pelvis, obtenidas a los 60 min de la inyección en uno de los casos con adenocarcinoma de endometrio IA y drenaje bilateral. Flechas: Ganglio centinela

Los resultados del estudio SPECT-TC y de la gammagrafía planar coincidieron en el número y localización de los ganglios en 14 casos de los 18 en los que se pudo realizar ambas adquisiciones. En 3 de los 4 casos restantes el SPECT-TC permitió identificar más ganglios que el estudio planar, mientras que en un caso no se observó migración linfática del trazador en el estudio SPECT-TC ni en el planar realizados a las 2 h, pero sí en el estudio planar tardío. No se evidenció enfermedad metastásica ganglionar ni en los GCs identificados ni en el resto de la linfadenectomía, por tanto la S y VPN fueron del 100%. Concluyeron que añadir el uso de SPET-TC para orientar la ubicación

del GC preoperatoriamente facilita su posterior identificación y biopsia durante el acto quirúrgico, aunque el número total de ganglios detectados no varió significativamente, probablemente por el escaso número de pacientes.

El útero es una estructura de la línea media y, por tanto, presenta drenaje linfático bilateral. Por ello, no podemos suponer que el GC de un lado refleje el estado de la cadena linfática contralateral, por lo que es importante definir la bilateralidad de la técnica. Si ésta resulta baja el valor del procedimiento se reduce, ya que en el supuesto de que en uno de los lados no se detectase ganglio centinela, habría que realizar necesariamente una linfadenectomía completa en dicha hemipelvis, independientemente de lo informado en la biopsia del GC del lado contrario.

Ello fue tenido en cuenta por **Ballester** y colaboradores en su ambicioso proyecto **SENTI-ENDO** (116). Se trata de un estudio prospectivo, multicéntrico en el que se utilizó inyección cervical dual de coloide radiomarcado con Tc99 y tinte azul en pacientes con cáncer de endometrio en estadio temprano. Se incluyeron 133 pacientes procedentes de 9 centros franceses. Se excluyeron del estudio aquellos casos con linfadenectomía previa y los que tuviesen historia de cualquier tipo de cirugía previa susceptible de haber modificado el drenaje linfático natural del útero (conización, miomectomía, etc). Se administraron 4 inyecciones cervicales de 0,2 ml (20 MBq cada una) de coloide radiomarcado en las posiciones de las 3, 6, 9 y 12 h el día antes o la misma mañana de la cirugía. Posteriormente se obtuvieron imágenes por linfogammagrafía, primero a las 2 horas de la inyección y posteriormente cada 30 minutos para orientar preoperatoriamente la localización del GC. Ya el mismo día de la operación, tras la inducción anestésica, se inyectó el tinte azul a las 3 y 9 h cervicales (1 ml por inyección). Éstos lugares de inyección se decidieron en base al estudio publicado previamente por Delpech para la validación de la técnica (113). Posteriormente se rastreó el trayecto de las vías linfáticas con

una sonda gamma portátil para orientar la localización del GC antes de acceder al retroperitoneo (cabe apuntar que los autores recomiendan, en caso de realizarse vía laparoscópica, introducir la sonda, a través de un trocar suprapúbico, con un ángulo lateralizado para así evitar la detección de radiactividad en el sitio de inyección, lo cual podría confundir al cirujano). A continuación se abrió el peritoneo y se terminó de localizar los GCs por colorimetría azul mediante visualización directa. Los ganglios teñidos de azul y/o los que se mostraron radiactivos, fueron extirpados y considerados GCs. Posteriormente se les realizó una linfadenectomía pélvica sistemática a todas las pacientes para poder evaluar los resultados. La linfadenectomía paraaórtica sólo se realizó en aquellas pacientes con carcinoma endometrial tipo II o en las que mostraron enfermedad metastásica en alguno de los ganglios extirpados (incluidos GCs). Tanto los GCs como los demás, fueron considerados positivos ante la presencia de macrometástasis, micrometástasis o ITCs.

En este estudio se analizaron los datos desde dos puntos de vista, primero considerando cada hemipelvis como unidad a estudio, y, posteriormente, al paciente al completo, con la finalidad de evaluar la bilateralidad de la técnica.

Se consiguieron identificar GCs en 111 pacientes (tasa de detección global del 89%) y en éstos la detección fue bilateral en 77 casos (69%). Se detectaron GCs paraaórticos en 5 pacientes, todos los cuales presentaron otro GC pélvico asociado. Para la hemipelvis derecha la tasa de detección fue del 77% y para la izquierda del 76%. Los autores se mostraron autocríticos con la relativamente baja tasa de detección global (89%), y esto lo achacaron al largo periodo de tiempo transcurrido entre la inyección de radiocoloide y el procedimiento (22 h de media).

Tras el análisis anatomopatológico se obtuvo un VPN y una S ambas del 100% para cada hemipelvis y un VPN del 97% y una S del 84%

considerando al paciente como unidad de análisis. Se dieron 3 casos falsos negativos: 2 pacientes presentaron metástasis en la hemipelvis contralateral y otro en la linfadenectomía paraaórtica.

De entre las 14 pacientes en las que no se pudo detectar ningún GC, 1 (7%) presentó metástasis ganglionar en la linfadenectomía. El tumor de esta paciente resultó ser de alto riesgo en el análisis histopatológico final (tipo 1, estadio IB, G3, con afección de espacio linfovascular) lo cual sustenta la actual falta de validez de la técnica para los casos considerados de alto riesgo tumoral.

Los autores concluyeron que la técnica del GC mediante inyección cervical dual de tinte azul y coloide radiomarcado podría ser una alternativa a la linfadenectomía completa en pacientes con cáncer endometrial de bajo o medio riesgo.

La principal objeción que argumentan los detractores de la inyección pericervical es que los patrones de diseminación ganglionar son algo diferentes entre el cuello y el cuerpo uterino, por lo que cabe discutir si este tipo de inyección refleja de forma fiable el verdadero drenaje linfático del tumor. Esa fue la razón por la que en 2009, **Abu-Rustum** y su equipo (117) en un estudio prospectivo, añadieron 2 inyecciones intraoperatorias de tinte azul en fondo uterino a la mitad de su cohorte con el fin de evaluar su influencia en la tasa de detección (79). (Imagen 13)

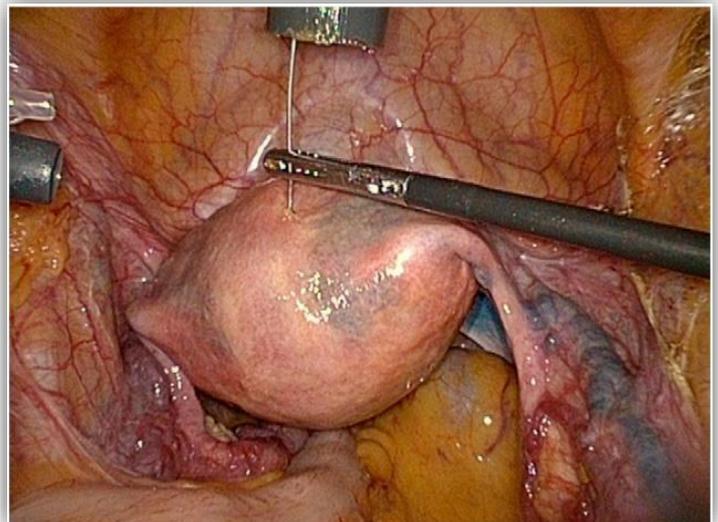


Imagen 13: Inyección intramiometrial-subserosa de tinte azul en fondo uterino

Dispusieron de una serie de 42 pacientes diagnosticadas preoperatoriamente de carcinoma endometrial tipo I. El día antes de la intervención se inyectaron 2 dosis de coloide radiomarcado con Tc99 en el estroma cervical en las posiciones de las 3 y 9 h. Inmediatamente después se les realizó una linfogammagrafía para identificar los GCs, obteniéndose primero 2 series de imágenes dinámicas para observar la distribución y, posteriormente, un número variable de imágenes estáticas para confirmar la localización. Ya intraoperatoriamente se procedió a la inyección del tinte azul, aplicándose 2 dosis intracervicales en todas las pacientes a las 3 y 9 h., y otras 2 dosis extra en fondo uterino (una en cara anterior y otra en cara posterior) solamente en la mitad de las pacientes.

Este estudio obtuvo una tasa de detección del 86% y los lugares de localización de GC por orden descendente fueron los siguientes: ilíacos internos (36%), ilíacos externos (30%), obturadores (23%), ilíacos comunes (8%) y 5 paraaórticos (3%).

Tras el estudio histopatológico no se evidenciaron falsos negativos ni tampoco se detectaron metástasis ganglionares en ninguno de los casos en los que no se pudo localizar ningún GC. Por tanto es VPN y la S de esta técnica resultaron ser ambos del 100% para pacientes en estadio I. Los 6 casos de mapeo fallido los justificaron porque 2 de ellos padecían obesidad mórbida resultando dificultoso el aislamiento ganglionar entre el tejido linfograso, otro se trataba de una paciente de 82 años la cual presentaba unos vasos ilíacos muy tortuosos y los otros 3 fueron llevados a cabo por cirujanos que nunca habían realizado la técnica.

La adición de 2 inyecciones en el fondo uterino no pareció mejorar las tasas de detección, con 4 de 21 detecciones fallidas el grupo de inyección cervical vs 2 de 21 combinado cervical y fúndica ($P=0,4$), y, por tanto, concluyeron que las inyecciones cervicales profundas en las posiciones de las 3 y 9h (correspondientes a los vasos linfáticos

paracervicales y parametriales) mostraban una buena distribución del trazador a los vasos linfáticos parauterinos (la mayor ruta de drenaje linfático del útero). No vieron diferencias en cuanto a tasa de detección según el tipo de colorante empleado, con 4 de 35 asignaciones fallidas en un grupo en el que se empleó azul patente V en comparación con 2 de 7 asignaciones fallidas en el grupo de azul de metileno ($P=0,3$). Por último apuntaron que la mejoría en las tasas de detección podía estar más relacionada con la experiencia del cirujano que con las técnicas de mapeo.

Tratando de aclarar el debate sobre la representatividad de la vía paraaórtica, el mismo autor realizó un amplio estudio retrospectivo en el cual se revisó el estado ganglionar de 1942 pacientes operadas de cáncer de endometrio en los años anteriores, se evidenció que de las 187 pacientes con carcinoma G1 a las que se les realizó linfadenectomía pélvica y paraaórtica, solamente 2 presentaron metástasis ganglionares paraaórticas aisladas sin ganglios pélvicos positivos asociados (1%). Sin embargo, cuando existe infiltración de los linfáticos pélvicos, alrededor de la mitad de estas enfermas muestran también afectación de la cadena paraaórtica (118).

La revisión de esta amplia serie evidencia que la afectación de los ganglios paraaórticos de forma aislada ocurre en pocos casos, con una incidencia especialmente baja en los casos de bajo riesgo, pero sin embargo se hace necesaria la valoración de dicha región en caso de presentar metástasis pélvicas.

- **4.4.3 Inyección peritumoral por histeroscopia**

Esta técnica es más complicada y exigente que las anteriores, aunque teóricamente debería reflejar con mayor fidelidad el verdadero drenaje linfático tumoral.

En 2006, **Niikura** publicó una serie de 28 pacientes en las que se inyectó el trazador radiactivo alrededor del tumor bajo visualización directa por histeroscopia el día antes de la cirugía. Las inyecciones se realizaron en 4 puntos endometriales alrededor de la lesión, y el tinte azul fue utilizado sólo para asegurar la ausencia de fugas y no para identificar GCs. Para pacientes con tumores múltiples o difusos de la cavidad uterina, se utilizaron 5 puntos de inyección que cubrían toda la cavidad uterina. La gammagrafía se realizó primero a los 10 min de la inyección y se volvió a repetir al día siguiente justo antes de la cirugía. Durante la cirugía, los GCs fueron identificados mediante barrido con gammacámara y posteriormente extirpados. Se realizaron linfadenectomías tanto pélvicas como paraaórticas. La tasa de detección obtenida fue del 82%, con 100% de sensibilidad y especificidad del 100% (119). La ubicación de los ganglios metastásicos identificados en este informe fue similar a la los informados en otros estudios anteriores que habían examinado los patrones de propagación en el cáncer de endometrio, con una distribución de aproximadamente un 50% en la pelvis, 30% tanto en pelvis como área paraaórtica, y 20% en el área paraaórtica de forma aislada. **Maccauro** en 2005 y **Raspagliesi** en 2004 evaluaron la inyección de marcador radioactivo y colorante azul por histeroscopia. Ambos estudios se diferenciaron del de Niikura en ciertos detalles. En primer lugar, ambos trazadores se inyectaron con el fin de identificar el GC. La gammagrafía se realizó 15 min después de la inyección histeroscópica y luego cada 5 min durante un máximo de 1 h o hasta que 2 o 3 GCs fueron identificados. La cirugía se realizó dentro de las primeras 3-4 h desde la inyección histeroscópica. La identificación

intraoperatoria de los GCs se llevó a cabo mediante barrido con gammacámara y por visualización directa de los ganglios teñidos de azul. Después se realizó una linfadenectomía pélvica en todas las pacientes, y aórtica sólo en los casos de tumores Tipo II. Los autores informaron una tasa de detección por radiactividad del 100%, mientras que la identificación por visualización directa del colorante azul fue sólo del 30% en ambos estudios. Además, se informó un VPN del 100% para enfermedad metastásica, ya que no hubo falsos negativos (120,121). Ambos estudios demostraron una elevada tasa de detección de GCs paraaórticos, tanto asociados a GCs pélvicos como aislados.

Por otra parte, **Fersis**, informó una tasa de detección del 50% empleando esta misma técnica, la cual resultó mucho más baja de lo que cabría esperar, quizás debido a que la serie estaba formada únicamente por 10 pacientes (122).

En 2005, **Gien** y colaboradores, también mediante inyección histeroscópica, emplearon únicamente tinte azul como trazador. En sus primeros 3 pacientes no se detectaron GCs. En los siguientes 4 pacientes combinó una inyección histeroscópica con otra intramiometrial subserosa, obteniendo una tasa de detección del 50%, también más baja de lo esperado (107). Los resultados de estos dos últimos estudios han sido cuestionados debido al escaso número de pacientes que componían las series.

Más tarde, en 2007, el equipo del dr. **Delaloye** inyectó en 60 pacientes tanto tinte azul como coloide radiomarcado en la capa submucosa bajo el tumor vía histeroscópica. La inyección se llevó a cabo el mismo día de la cirugía, tras la inducción anestésica. El 86% de los GCs fueron localizados en la pelvis y el 14% en la zona paraaórtica. Ningún paciente presentó GCs aislados a nivel paraaórtico sin presencia de un GC pélvico acompañante. No se encontró correlación entre la ubicación del GC y la del tumor (123).

En 2008, **Perrone** (124) publicó un estudio donde comparaban la

inyección cervical e histeroscópica en cuanto a tasas de detección y lugar de localización de los GCs. El estudio constaba de 54 pacientes con carcinoma endometrial en estadio I y II, las cuales fueron asignadas al azar al grupo de inyección cervical o al de histeroscopia. Como trazador se empleó únicamente radiocoloide. En el grupo cervical se administraron 4 inyecciones (3, 6, 9 y 12h) la noche antes de la cirugía, mientras que en el grupo de histeroscopia la dosis fue infiltrada en la unión endo-miometrial alrededor del tumor 2 h antes de la intervención. Ambos grupos recibieron la misma dosis (4 ml) y ambos fueron sometidos a linfogammagrafía 30 min después de la inyección obteniéndose imágenes dinámicas y estáticas. Finalmente la tasa de detección en el grupo de inyección cervical fue del 70% mientras que en el grupo de histeroscopia fue del 65%. La localización en el grupo cervical fue pélvica en todos los casos, mientras que en el grupo de histeroscopia se hallaron 2 GCs paraaórticos, aunque éstos siempre presentaron asociados a otro GC pélvico. Ningún grupo presentó falsos negativos. Se concluyó que el procedimiento histeroscópico ofrecía una mejor representación del drenaje completo del útero, pero que ambas técnicas se mostraban igual de efectivas en la práctica.

Las limitaciones de este tipo de inyección se encuentran en la dificultad del procedimiento en comparación con las técnicas pericervical o subserosa, y en el teórico riesgo de diseminación retrógrada transtubárica de células cancerosas hacia la cavidad abdomino-pélvica por el aumento de presión en la cavidad uterina durante la histeroscopia. Sobre este aspecto, podemos hacer referencia al artículo publicado en 1995 por **Baker** (125), donde se había observado que hacía falta una presión intrauterina mayor de 70 mmHg para que se produjese reflujo hacia el abdomen. Actualmente, en manos expertas, se puede lograr una correcta visualización histeroscópica de la cavidad endometrial con presiones de 40 mmHg.

En 2007, **Ben-Arie** (126) no evidenció diferencias en cuanto a tasas de

recurrencia ni supervivencia global después de histeroscopia en comparación con otros procedimientos diagnósticos para el cáncer de endometrio. Además, la experiencia se muestra tranquilizadora en este aspecto: Maccauro y Raspagliesi, en sus respectivas series de 26 y 14 pacientes, únicamente informaron 1 paciente con citología peritoneal positiva. Gien no halló ningún caso de citología peritoneal positiva tras histeroscopia. También Perrone realizó lavados peritoneales registrándose paradójicamente más casos de citología positiva en el grupo de inyección cervical (9%) que en el de histeroscopia (6%).

Ya en 2012, **Solima** (127) publicó un estudio prospectivo más depurado sobre esta técnica de inyección, realizándose disección paraaórtica y pélvica de forma sistemática. En él se incluyeron 80 pacientes y el trazador empleado fue únicamente coloide de albúmina radiomarcado con Tc99 (no se empleó tinte azul). El mismo día de la cirugía (no más de 6 h antes de ésta) se les realizó una histeroscopia sin dilatación cervical. La presión aplicada mediante solución salina para distender la cavidad uterina fue siempre menor de 70 mmHg para evitar el posible riesgo de reflujo. El lugar de las inyecciones subendometriales dependió de las características del tumor; si se trataba de una única lesión localizada, el radiofármaco se aplicó a las 3, 6, 9 y 12h peritumoral, mientras que, en los tumores que involucraban toda la cavidad, se aplicaron inyecciones en el fondo y en las cuatro paredes endometriales. Tras la administración se obtuvieron imágenes de la adquisición dinámica planar durante 15 minutos por linfogammagrafía. Posteriormente se tomaron imágenes estáticas secuenciales de todo el abdomen cada 5 min durante un máximo de una hora o hasta que al menos un GC hubiese sido identificado. Ya en la operación, se realizó un barrido mediante gammacámara sobre las vías de drenaje linfático pélvicas y paraaórticas. Tras el muestreo del GC se realizó linfadenectomía de forma sistemática a todas las pacientes con estadio II o mayor y de forma selectiva a las pacientes con estadio I y GC positivo. Finalmente

se obtuvo una tasa de detección de GC del 95% y, de éstos, el 56% presentó algún GC en el área paraaórtica. Solamente en 2 pacientes (3,4%) se identificó algún GC paraaórtico aislado sin ningún GC pélvico acompañante. De estos 2 pacientes, uno presentó enfermedad metastásica ganglionar, pero se trataba de un tumor de tipo II (seroso-papilar). Hubo otro caso de GC paraaórtico positivo para metástasis, pero éste presentaba asociado a otro GC pélvico también positivo. Solamente hubo 1 caso falso negativo, el cual posteriormente se observó que presentaba afectación peritoneal. Estos hallazgos sugieren que la técnica del GC puede carecer de potencia en etapas avanzadas, como ya se ha informado para otros tumores, y apoya la teoría de que en los tumores endometriales la incidencia de drenaje linfático directo hacia la vía paraaórtica sin paso previo o acompañante hacia las cadenas pélvicas es realmente baja.

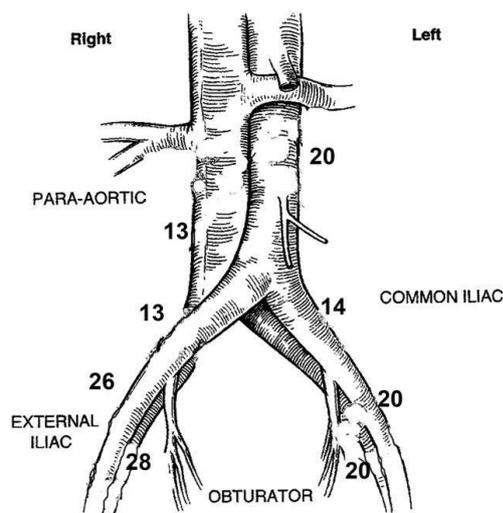


Imagen 14: Distribución de GCs en el estudio de Solima

Se obtuvo una S del 90% y un VPN del 98%.

La alta tasa de detección en comparación con la literatura previa se podría explicar por el corto intervalo de tiempo entre inyección e intervención (el cual nunca superó las 6 horas), y por la experiencia acumulada de los investigadores.

De este estudio podemos concluir que, efectivamente, las cadenas paraaórticas son parte importante del drenaje linfático del útero. Sin embargo, el hecho de que sólo 2 GCs paraaórticos resultasen positivos, que uno de ellos se presentase asociado a otro GC pélvico positivo, y que el otro se hallase en una paciente con un tumor de alto grado histológico, nos hace cuestionar la rentabilidad de la inyección peritumoral histeroscópica como técnica de elección, ya que resulta mucho más compleja y menos reproducible que la inyección

pericervical, lo cual supone un gran inconveniente si se desea protocolizar el procedimiento.

Posiblemente este tipo de inyección sea la que refleje con mayor fidelidad el estado linfático pélvico y paraaórtico en pacientes con tumores de alto riesgo, pero aún no hay estudios al respecto.

4.5 EL PROCEDIMIENTO

En 2012, los componentes de la sección de oncoginecología del hospital Memorial Sloan Kettering Cancer Center de Nueva York, publicaron un estudio donde, basándose en su experiencia acumulada desde 2005, con 498 casos, propusieron un algoritmo quirúrgico estandarizado para la técnica del GC en el carcinoma de endometrio con la finalidad de incrementar la tasa de detección y disminuir la tasa de falsos negativos (90).

El procedimiento propuesto es el siguiente, independientemente del trazador y del lugar de inyección:

- 1º) Evaluación y lavado de peritoneo y serosa
- 2º) Evacuación retroperitoneal
 - Excisión de todos los GC identificados
 - Excisión de cualquier ganglio macroscópicamente sospechoso (independientemente de que no sea considerado centinela)
- 3º) En caso de no conseguir identificarse ganglio centinela en alguna hemipelvis, habría que realizar linfadenectomía completa en ese lado.
- 4º) Disección de ganglios paraaórticos a juicio del cirujano

Concluyeron que, desde que realizan la técnica del GC en este tipo de tumores, el porcentaje de linfadenectomías realizadas había disminuido del 65 al 23%, el tiempo quirúrgico se había reducido en 1 hora de media, la media de ganglios extirpados había disminuido de 20 a 7, y se había incrementado un 4% la detección de metástasis

linfáticas gracias a las técnicas de ultraestadiaje realizadas en el GC. La tasa de detección reportada fue del 81%, y la tasa de falsos negativos del 1,9% con un VPN del 99,8%, los cuales consideraron valores suficientes para considerar validada la técnica.

4.6 EL EXAMEN HISTOPATOLÓGICO

El examen histopatológico del GC es parte fundamental del procedimiento. El análisis ha de ser lo suficientemente potente como para evitar la aparición de falsos negativos.

En ausencia de un acuerdo universal sobre el análisis del GC en el cáncer de endometrio, la mayoría de las instituciones aplican las recomendaciones de la conferencia del Consenso de Filadelfia sobre el papel de la biopsia del GC en el cáncer de mama (129) .

En varios estudios se realizó el diagnóstico intraoperatorio del GC con cortes congelados o citología. Sin embargo, esto en ocasiones da como resultado una tasa de falsos negativos mayor de la deseada. En efecto, el valor del procedimiento de GC reside tanto en la posibilidad de evitar una linfadenectomía innecesaria, como en aumentar la precisión diagnóstica linfática gracias a la aplicación de técnicas más sensibles y complejas que las de corte y tinción clásicas.

Las técnicas de corte clásicas con posterior impregnación en hematoxilina-eosina (H&E) implican sólo una pequeña fracción del tejido total y presentan una sensibilidad limitada con alta dependencia del observador, pudiendo derivar en un alto porcentaje de falsos negativos. Por ello, el análisis del GC debe realizarse por técnicas de ultraseccionamiento e IHQ, las cuales proporcionan un estadiaje más preciso.

Actualmente se recomienda la preparación de al menos una sección (tres o cuatro cortes en el caso de ganglios grandes) en el plano longitudinal o transversal para el estudio histológico tras la

identificación macroscópica del ganglio. Además se están añadiendo técnicas IHQ de citoqueratina (CK) y reacción en cadena de polimerasa (RT-PCR) a la rutinaria tinción con H&E. Cada mitad del GC se secciona a intervalos de 3 mm y cada sección es analizada en cuatro niveles adicionales de 150 micras antes de ser examinado por IHQ con un cóctel de anticuerpos anti-CK.

A mayor número de secciones, menor será el volumen del ganglio que quede sin analizar y, por tanto, mayor será la tasa de identificación de metástasis, con menor número de falsos negativos. Además, las técnicas IHQ facilitan la identificación de células tumorales gracias a la amplificación de la señal producida por inmunodetección.

5. INCIDENCIA Y RELEVANCIA DE LAS METÁSTASIS OCULTAS

5.1 CONCEPTO DE MICROMETÁSTASIS

Se ha visto que la presencia de metástasis linfáticas influye sustancialmente sobre el pronóstico de la enfermedad. La supervivencia libre de enfermedad a 5 años en estadio I en pacientes con ganglios pélvicos positivos es del 54%, frente al 90% para aquellos con ganglios negativos.

La valoración del estado linfático regional es imprescindible en la estadificación quirúrgica (la presencia de metástasis ganglionares define un estadio III) y juega un papel crucial en la toma de decisiones terapéuticas. La no evaluación o el diagnóstico impreciso del grado de extensión linfática puede influir en el pronóstico de las pacientes con carcinoma de endometrio.

El mapeo linfático mediante biopsia del GC hace posible analizar el estado linfático estudiando un único ganglio, o un pequeño número

de ellos, lo cual permite aplicar técnicas histológicas de ultraestadiaje (Ultraseccionamiento e IHQ) que hacen posible la detección de depósitos de células tumorales de menores que los visualizados mediante técnicas convencionales. Dichas agrupaciones celulares se denominan micrometástasis (MM) o células tumorales aisladas (ITCs), según el tamaño.

Las MM en el cáncer de mama se definen como metástasis que miden entre 0,2 y 2 mm de tamaño (Imagen 15). Una carga en un ganglio que mida menos de 2 mm se define como una ITC (Imagen 16). Las ITCs no se suelen considerar metástasis en el resto de tumores, y el ganglio que las presenta se considera negativo desde el punto de vista patológico. La presencia de MM en el cáncer de mama está asociada con un mayor riesgo de recaída, sin embargo en el cáncer endometrial aún no hay datos suficientes, por lo que aún no se conoce su significación pronóstica.

Imagen 165: Micrometástasis

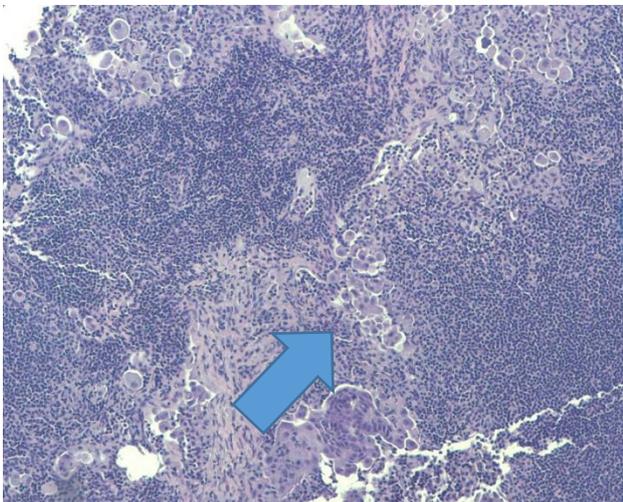
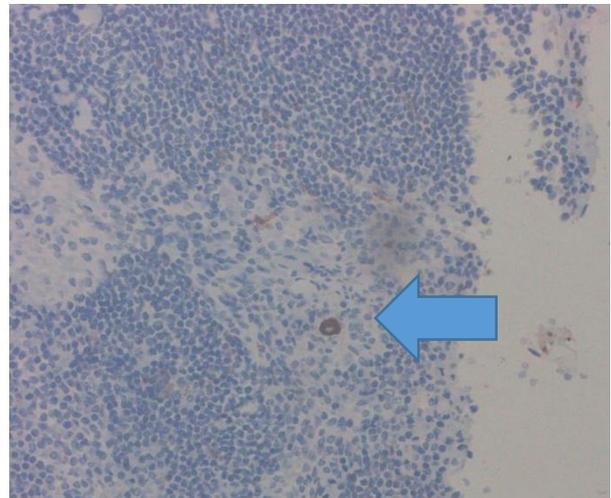


Imagen 156: Células tumorales aisladas



5.2 INCIDENCIA DE METÁSTASIS OCULTAS Y MICROMETÁSTASIS EN EL CANCER ENDOMETRIAL

En el cáncer de mama, **Cote** (91) observó que el seccionamiento en serie fue capaz de detectar el 7% de las metástasis ocultas en los ganglios informados como negativos mediante H&E, y que se alcanzó el 20% de detección cuando se utilizó IHC con CK (90). Estudios previos en el cáncer de endometrio han propuesto que la tinción de CK puede mejorar la sensibilidad para la detección de MM en comparación con la evaluación tradicional con H&E y que la presencia de éstas puede ser predictivo de una mayor tasa de recurrencia.

La disponibilidad de anticuerpos dirigidos contra antígenos específicos de epitelio ha proporcionado un enfoque menos laborioso para la detección de MM. Las CKs, que comprenden una familia multigénica de 20 polipéptidos relacionados, son constituyentes de los filamentos intermedios de las células epiteliales que se expresan en diversas combinaciones en función del tipo epitelial y del grado de diferenciación. El cóctel de anticuerpo monoclonal AE1/AE3 es reactivo con un amplio espectro de queratinas humanas, y se ha observado que funcionan bien tanto en células mesoteliales como epiteliales, incluso en neoplasias epiteliales poco diferenciadas.

Parte de los estudios seleccionados en esta revisión realizaron seccionamiento en serie del GC e IHQ. La incidencia de MM en los GCs fue variable dependiendo de la técnica utilizada y de las características de los pacientes.

La tinción IHC ha sido asociada con una mayor tasa de detección de GCs metastásicos. **Niikura**, **Fersis** y **Pelosi** informaron respectivamente, 4, 3 y 1 paciente con GC positivo. Estos GCs fueron positivos sólo para MM y se habrían considerado negativos con un

examen estándar con H&E (119, 122, 112).

Delaloye y **Maccauro** no encontraron MM tras emplear técnicas de IHC. Por desgracia, los autores no discutieron este punto y les faltó, además, una definición clara de lo que consideraron MM (123, 120).

En 2003, **Bosquet** (131) publicó los resultados de un estudio piloto para evaluar la sensibilidad de la tinción de citoqueratina en la detección de metástasis ganglionares ocultas. Dispuso 25 pacientes con cáncer endometrial de alto riesgo. Todos los pacientes seleccionados se sometieron a linfadenectomía pélvica completa. Un total de 729 ganglios pélvicos y paraaórticos fueron analizados sin usar seccionamiento en serie; 40 de estos ganglios presentaron afectación metastásica en el análisis con H&E (en 9 pacientes). En las 16 pacientes que no se detectó afectación ganglionar mediante técnicas clásicas, se realizaron posteriormente técnicas de IHC, informándose MM en 2 de ellas (12,5%).

En el estudio de **Solima** (127), en el cual se empleó inyección histeroscópica peritumoral de radiocoloide, se emplearon técnicas de IHC en aquellos GCs que habían resultado negativos para H&E. Gracias a la IHC se consiguieron detectar 6 GCs positivos más que con H&E. Dos de ellos eran paraaórticos, uno aislado y el otro asociado a otro GC pélvico positivo. La técnica H&E se mostró eficaz en tumores de riesgo bajo-medio, pero sin embargo 5 de los 6 pacientes en los que si hubo detección por IHC pero no con H&E tenían tumores de riesgo elevado. Finalmente el VPN fue del 98% y la S del 90%. Sólo hubo un caso FN entre los 49 GCs negativos, y este resultó ser de alto riesgo en el análisis patológico final, reforzando la teoría de que la técnica del GC se muestra menos eficaz en estos casos.

Holloway, en su estudio con fluorescencia NIR (104), fijó como objetivo secundario comparar la detección de enfermedad metastásica mediante ultraseccionamiento seguido de IHC vs la tradicional H&E. Los patólogos guardaron los resultados iniciales de

las tinciones H&E de los GCs (al menos 6 secciones en serie de 4 micras de espesor a intervalos de 40 micras) antes del análisis IHC, y luego modificaron sus informes en base a las células malignas que se identificaron mediante ésta. Para el análisis IHC se cortó una sección adicional de 4 micras entre los niveles tercero y cuarto y fueron teñidas con anticuerpo monoclonal de ratón CK anti-AE1/AE-3. Se usaron las definiciones standard derivadas del análisis IHC de la mama. En 4 de los 10 pacientes con afectación ganglionar, la metástasis se identificó únicamente por IHQ, lo que representa un aumento del 67% en comparación con la tinción H&E de rutina.

En 2011, **Khoury-Collado** (132) publicó un estudio cuyos objetivos fueron valorar la incidencia de metástasis en GCs en comparación con el resto de la cadena linfática, así como determinar la contribución de las metástasis detectadas por ultraestadiaje a la tasa de metástasis ganglionar general. Para ello incluyeron a 266 pacientes diagnosticadas de cáncer de endometrio independientemente de su estadio. Tanto el trazador empleado como el lugar de inyección fueron variando a lo largo del estudio. La mayoría recibieron únicamente 2 inyecciones intraoperatorias cervicales de tinte azul (3 y 9 h), pero a algunas se les administró también Tc99 cervical el día antes de la operación y/o se añadieron 2 inyecciones extra intraoperatorias de tinte azul en fondo uterino. Obtuvieron una tasa de detección global del 84%, sin distinguir entre lugares de inyección ni trazador empleado. Los GCs obtenidos fueron analizados histopatológicamente. Si el examen inicial con H&E resultó negativo, se cortaron dos secciones de 5 micras en cada uno de los dos niveles a 50 micras de distancia. En cada nivel, uno de los lados se tiñó con H&E y el otro mediante IHC usando anti-CK AE1: AE3 en un total de cuatro láminas por bloque. Los hallazgos por ultraestadiaje se informaron como positivos si había presencia de ITCs o MM. Se identificaron GCs positivos en 32 pacientes (12%), y, de ellos, 8 se identificaron únicamente por ultraestadiaje. Posteriormente se

realizaron las comparaciones pertinentes estratificando 4 grupos: el primero incluía a todos los pacientes, el segundo excluía a los pacientes en los que no se logró identificar ningún GC, el tercero excluyó aquellos que habían recibido inyección de Tc99 o inyecciones extra de tinte azul en fondo uterino, y el cuarto incluyó solamente aquellas pacientes en las que se obtuvieron más de 10 ganglios en la linfadenectomía. Los resultados mostraron que la biopsia del ganglio centinela, independientemente del trazador empleado, aumenta la probabilidad de detectar células metastásicas por 3 veces en comparación con el muestreo linfático aleatorio. El riesgo relativo (RR) de presentar metástasis en un GC en comparación con cualquier otro ganglio de la linfadenectomía se mantuvo más o menos constante en las 4 grupos. Dado que el impacto clínico de las ITC y MM es aún desconocido, los 8 pacientes con GC positivo únicamente por ultraestadiaje fueron excluidos de las comparaciones.

A pesar de su incierto significado actual, la detección de MM e ITCs mediante el ultraestadiaje del GC puede suponer la única evidencia de enfermedad extrauterina en un subgrupo seleccionado de pacientes.

En el estudio SENTI-ENDO (116), publicado en 2011 por **Ballester**, se observaron metástasis en 20 de los 125 pacientes con carcinoma endometrial en estadio I y II incluidos en el estudio (16%). Tanto los GCs como el resto de ganglios fueron analizados inicialmente mediante técnicas clásicas. Posteriormente, se realizó ultraestadiaje únicamente en los GC. Cada GC se seccionó en intervalos de 3 mm, y cada sección se analizó en 4 subdivisiones paralelas de 200 micras. En cada una de estas divisiones se empleó H&E, y las secciones que resultaron negativas fueron posteriormente sometidas a IHC mediante anticuerpos antiCK AE1-AE3.

El GC resultó positivo únicamente en 16 pacientes de las 111 pacientes en las que algún ganglio fue detectado, es decir, en el 87,2% de las pacientes la linfadenectomía podría haberse evitado. La tinción con

H&E pudo detectar 7 de los casos, mientras los otros 9 (47%) sólo pudieron ser evidenciados mediante IHC (1 macrometástasis, 7 MM y 1 ITC). Ninguno de los 8 pacientes con MM o ITCs informadas en los GCs presentó posteriormente metástasis en la linfadenectomía. Ninguno de los pacientes con tumor considerado de bajo (A grado 1 o 2) o medio riesgo (IA G3 o IB G1 o 2) presentó enfermedad metastásica más allá del GC, sin embargo, el GC resultó positivo en el 11% de los casos de bajo riesgo y en el 15% de los de riesgo medio.

Los resultados en cuanto a metástasis ocultas de este estudio estuvieron de acuerdo con una revisión realizada el 2010 por **Bezu**, (133) la cual mostró que la tasa de detección de micrometástasis varía entre el 0 y el 15% combinando H&E, seccionamiento en serie e IHC. Entre los 238 pacientes incluidos en esta revisión, el 20% tenían metástasis ganglionar, incluyendo un 6% con micrometástasis (93).

Fishman (134) fue el primero en utilizar el método RT-PCR para la detección de MM gracias a la sobreexpresión de CK 20. Después de una inspección abdominopélvica inicial, se inició la cirugía con muestreos ganglionares de ambos lados de la pelvis y ,en algunos pacientes seleccionados, paraaórticos. De los 18 pacientes con ganglios histopatológicamente negativos con la técnica standard, 6 (33%) fueron positivos con CK 20 mediante RT-PCR. Los resultados obtenidos en este estudio sugieren que RT-PCR CK 20 es capaz de diagnosticar metástasis ocultas en ganglios que se mostraron negativos en el examen histológico de rutina. La RT-PCR puede ser más sensible que la IHC, la cual, además, puede asociar una mayor tasa de falsos positivos.

Estos estudios ponen de manifiesto que las metástasis no detectadas por técnicas de corte y tinción clásicas son frecuentes en el cáncer endometrial. Resulta importante identificar este subgrupo de pacientes en el momento del estadiaje linfático a adaptar la terapia adyuvante necesaria. Sin embargo, realizar IHC o RT-PCR en todo el

producto de una linfadenectomía sería demasiado caro y laborioso, lo que impediría su uso rutinario. Sin embargo, estas técnicas sí son aplicables en unos pocos ganglios, cobrando sentido el concepto del GC.

Está por determinar si las MM y las ITCs han de tenerse en cuenta para modificar el estadiaje FIGO. Además, el ajuste del tratamiento adyuvante en base al descubrimiento de este tipo de metástasis aún no ha sido protocolizado.

5.3 PRONÓSTICO E IMPACTO DE LAS MM EN EL CÁNCER ENDOMETRIAL

La detección de metástasis ocultas en las pacientes con ganglios aparentemente negativos parece tener relevancia pronóstica según lo evidenciado en otros tipos de cáncer como el de mama, colon, estómago, esófago y próstata.

Yabushita (135) investigó, en un estudio de caso control, la expresión IHC de CK en las cadenas linfáticas regionales de pacientes con cáncer de endometrio y examinaron su influencia para la recurrencia de la enfermedad. No realizaron biopsia de GC ni ultraestadiaje, de modo que el término MM se utilizó para referirse a las metástasis en las que las células tumorales fueron detectadas sólo por el método de IHC y no por H&E, y el término metástasis oculta se refirió a la presencia de fragmentos de células tumorales. Evidenciaron que la eliminación de las MM se asociaba con un aumento significativo en la supervivencia libre de enfermedad, y que la tasa de recurrencia fue del 36% en pacientes con MM tras 40 meses de seguimiento (95). El análisis multivariante reveló que la expresión de CK en los ganglios linfáticos fue un factor de riesgo independiente para la recurrencia de la enfermedad en el carcinoma de endometrio en estadio temprano ($p =$

0,0096).

A parte de este estudio, no hay datos significativos disponibles sobre el significado clínico de las MM. Las poblaciones de estudio son demasiado pequeñas y las duraciones de los estudios demasiado cortas para poder concluir. Sin embargo, los estudios piloto y el paralelismo con otras patologías nos hacen sospechar que su presencia pone al paciente en una situación de riesgo mayor. Son necesarios más estudios para establecer las adaptaciones terapéuticas necesarias para estos pacientes.

II. JUSTIFICACIÓN

A pesar de tratarse del tumor del tracto genital femenino más frecuente en nuestro medio, el pronóstico de la enfermedad es generalmente bueno, especialmente cuando se trata de tumores tipo I y son diagnosticados precózmemente, lo cual ocurre en la mayoría de las ocasiones.

La vía de extensión a distancia más frecuente es la linfática, a través de las cadenas pélvicas y paraaórticas. Se han defininido 3 niveles de riesgo para predecir la probabilidad de afectación linfática en función del grado histológico y la extensión local del tumor, de modo que ésta se considera infrecuente en los casos de carcinoma tipo 1 con invasión miometrial menor del 50% (estadio IA) y grado histológico I o II, los cuales definen el grupo denominado “de bajo riesgo”.

El abordaje quirúrgico de estas pacientes continúa siendo objeto de debate en la actualidad. El posible efecto beneficioso en la supervivencia que pudiera tener la linfadenectomía pélvica y paraórtica en los subgrupos de bajo y medio riesgo está actualmente en entredicho, ya que realizar linfadenectomía sistemáticamente en todas éstas pacientes implica asumir un incremento del riesgo quirúrgico la mayoría de las veces innecesario al resultar éstas negativas.

Sin embargo, la incidencia de metástasis linfática en estos grupos criterios histopatológicos de bajo y medio riesgo ha sido informada en algunos estudios en torno al 10-20% (60,116). El hecho de presentar afectación ganglionar implica considerar el tumor como estadio III, requiriendo por tanto tratamiento adyuvante específico con RT y QT. De este modo, no realizar valoración linfática en ninguna de éstas pacientes podría suponer infraestadiar a un porcentaje significativo de

pacientes, las cuales no recibirían el tratamiento adecuado.

Surge la necesidad por tanto de desarrollar una técnica de valoración linfática igualmente fiable pero menos compleja y agresiva que la linfadenectomía, la cual no supusiese un incremento significativo del riesgo quirúrgico.

En dicho contexto surge el concepto de la técnica del GC, el cual, según la experiencia en otros tipos de tumores (69-102) podría predecir de forma precisa y menos invasiva el estado del resto de la cadena linfática regional. Así, si el estado del GC fuese negativo, la linfadenectomía podría ser obviada con seguridad.

Por tanto, el intento de validación de la técnica del GC en el cáncer de endometrio adquiere especial interés por tres características fundamentales: la vía linfática es la prioritaria en la diseminación tumoral, la prevalencia de afectación ganglionar es baja, y las complicaciones quirúrgicas de la linfadenectomía son frecuentes.

Sumado a ésto, varios estudios han registrado imprecisiones en la tipificación y estadificación tumoral preoperatoria mediante biopsia y RMN (52-54), de modo que algunos casos considerados de bajo riesgo de afectación linfática a la hora de planificar la intervención podrían finalmente resultar de un riesgo mayor, planteando un serio problema en su manejo posterior. Existe la alternativa de realizar biopsia intraoperatoria de la pieza quirúrgica, lo cual ofrece una mayor especificidad que la RMN, aunque ésta puede seguir presentando errores diagnósticos al disponer de menor tiempo para su análisis y emplear técnicas de corte y tinción distintas a las definitivas (55,56).

En cuanto a los casos considerados de alto riesgo, la linfadenectomía se ha mostrado beneficiosa en cuanto a supervivencia y recurrencia de la enfermedad (61-67), por lo que existe consenso en realizarla de forma sistemática. Además, en este grupo de pacientes los resultados documentados de detección y VPN del GC son peores que en los

grupos de bajo y medio riesgo. Se ha propuesto que ello posiblemente se deba a fenómenos de compresión u obstrucción de la vía linfática por tejido y células tumorales. Sin embargo, si bien la técnica del GC no puede sustituir a la linfadenectomía en éste grupo, sí que podría ser de interés su empleo con la finalidad de aumentar la precisión diagnóstica del estado linfático, facilitando la identificación y disección ganglionar durante la linfadenectomía. Un estudio publicado por Khoury-Collado (128) concluyó que, con la simple inyección cervical de tinte azul como único trazador, la probabilidad de hallar metástasis ganglionares se multiplica por 3 en comparación con el muestreo aleatorio de la linfadenectomía

Además la posibilidad de biosiar selectivamente un pequeño grupo de ganglios, permite llevar a cabo técnicas histopatológicas de ultraseccionamiento e IHQ, las cuales podrían aumentar la tasa de detección de metástasis, permitiendo detectar incluso las de menor tamaño (ITCs y MM). Sin embargo a día de hoy, la presencia de MM e ITCs no supone una modificación en el estadiaje ya que aún existe mucha incertidumbre sobre su significación pronóstica. No dejan de ser células tumorales que invaden el espacio linfático, por lo que podrían influir en la evolución de la enfermedad pero aún no existen datos concluyentes en este aspecto.

¿Y, cuál es la viabilidad de la técnica? Idealmente, debería ser una técnica que permita su realización "de rutina". Debe ser simple, reproducible, y que refleje a ciencia cierta el drenaje linfático del tumor. Debe presentar una tasa de detección elevada con una alta bilateralidad y, sobre todo, una baja tasa de falsos negativos (<5%).

Los resultados del estudio multicéntrico SENTI-ENDO (116) no informaron ningún caso falso negativo en los grupos de bajo y medio riesgo, lo cual sugiere que la biopsia del GC podría resultar lo suficientemente fiable en estos casos como para planificar la terapia adyuvante sin necesidad de una linfadenectomía completa.

En 2011, **Sokbom Kang** (98) publicó un metanálisis basado en los 26 estudios que presentaban los mayores tamaños muestrales hasta la fecha. En total incluyeron más de 1.000 pacientes. La tasa de detección combinada fue del 78%, con una severa heterogeneidad entre estudios. Por metarregresión se observó que la inyección cervical se relacionaba con un aumento en la tasa de detección frente a histeroscopia.

La sensibilidad combinada fue del 93%, con baja heterogeneidad entre estudios. La inyección miometrial subserosa se asoció a una disminución de la sensibilidad.

No se evidenciaron diferencias entre las vías de abordaje laparoscópica vs laparotómica.

Los autores concluyeron que, a pesar de que la biopsia del GC parece ofrecer un buen rendimiento diagnóstico, se habían encontrado importantes efectos de pequeño estudio para la tasa de detección, y que, por lo tanto, aún serían necesarios más estudios con series mayores para establecer el verdadero rendimiento de la técnica.

En resumen, el procedimiento del GC en el cáncer de endometrio:

- Podría permitir seleccionar que pacientes se beneficiarían realmente de la realización de una linfadenectomía en los grupos de bajo y medio riesgo histopatológico, quedando ésta reservada únicamente para las pacientes que presentasen GC positivo.
- Podría ayudar a precisar la ubicación, identificación y disección ganglionar durante el muestreo linfático.
- Podría aumentar la precisión diagnóstica incrementando la tasa de detección de metástasis empleando técnicas ultraseccionamiento e IHQ sobre los ganglios considerados centinela.

De este modo, desde 2015, la biopsia selectiva del ganglio centinela en el carcinoma endometrial de bajo riesgo se encuentra incluida en

la guía del National Cancer Insitute Americano con evidencia categoría 3. Sin embargo recomiendan continuar realizándolo de modo experimental, asociando posteriormente linfadenectomía, hasta acumular al menos 30 casos de experiencia, y haber obtenido una tasa de detección de GC de al menos un 80% con una tasa de falsos negativos menor del 5%. (128,137,138)

III. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

HIPÓTESIS PRINCIPALES

- 1- La biopsia selectiva del ganglio centinela mediante inyección cervical de radiocoloide y tinte azul, es una técnica de valoración linfática válida y eficaz en los casos de carcinoma de endometrio de bajo y medio riesgo, reflejando el verdadero estado tumoral del resto de ganglios regionales.
- 2- La técnica del ganglio centinela permite ajustar el abordaje quirúrgico del carcinoma de endometrio de bajo y medio riesgo seleccionando que pacientes se beneficiarán realmente de la realización de una linfadenectomía y en cuáles ésta puede ser obviada.
- 3- La técnica del ganglio centinela en el carcinoma de endometrio permite aumentar la tasa de detección de metástasis ganglionares.

OBJETIVOS RELACIONADOS CON LA PRIMERA HIPÓTESIS:

Principales:

- 1- Determinar la tasa de detección (TD), sensibilidad (S), valor predictivo negativo (VPN) y tasa de falsos negativos (TFN) para la técnica.
- 2- Determinar la bilateralidad de la técnica, calculando S, VPN y TFN tanto por hemipelvis como por paciente completo.

Secudarios:

- 1- Observar la influencia del índice de masa corporal (IMC) sobre la TD y VPN.
- 2- Observar la influencia de la patología o cirugía pélvica previa en la TD y VPN.
- 3- Comparar las diferencias en cuanto TD y VPN entre la vía de abordaje laparoscópica vs laparotómica.
- 4- Describir las complicaciones que pudieran derivar directamente de la biopsia selectiva del ganglio centinela, comparándolas con las derivadas de la linfadenectomía.
- 5- Determinar la TD preoperatoria del GC por linfogammagrafía.
- 6- Informar las regiones anatómicas en las que más frecuentemente se ubican los ganglios centinela.

OBJETIVOS RELACIONADOS CON LA SEGUNDA HIPÓTESIS:

Principales

- 1- Determinar el porcentaje de pacientes que habrían sido sobretratadas de realizar linfadenectomía de forma sistemática.
- 2- Determinar el porcentaje de pacientes que habrían sido infraestadiadas de no haber realizado valoración linfática.

Secundarios

- 1- Determinar la discordancia en cuanto a la tipificación tumoral mediante biopsia preoperatoria respecto a la definitiva tras el análisis histopatológico de la pieza quirúrgica.
- 2- Determinar la discordancia entre el estadiaje preoperatorio mediante resonancia magnética respecto al estadiaje definitivo tras el análisis histopatológico de la pieza quirúrgica.

OBJETIVOS RELACIONADOS CON LA TERCERA HIPÓTESIS

Principales

- 1- Determinar la incidencia de metástasis linfáticas en el carcinoma de endometrio de bajo y medio riesgo.
- 2- Calcular el incremento en la tasa de detección de metástasis linfáticas mediante técnicas de ultraseccionamiento e inmunohistoquímica sobre el ganglio centinela.

Secundarios

- 1- Determinar la asociación entre la presencia de infiltración del espacio linfovascular (IELV) y la incidencia de metástasis.
- 2- Analizar la utilidad del TAC abdominopélvico a la hora de predecir enfermedad ganglionar.

IV. MATERIAL Y MÉTODOS

1. DISEÑO

Estudio prospectivo analítico experimental desarrollado en el Hospital Universitario Virgen de la Victoria de Málaga (HUVV) con el objetivo principal de validar la técnica de la biopsia selectiva del ganglio centinela en el carcinoma de endometrio de bajo y medio riesgo.

Fueron incluidas 35 pacientes, previa firma de consentimiento informado.

La base de datos fue registrada empleando Microsoft Excel. Para ser identificadas, las pacientes fueron numeradas del 1 al 35 por orden cronológico según la fecha de la intervención.

El día anterior a la intervención se procedió a la identificación preoperatoria de los GC. Para ello se infiltró una dosis de radiocoloide (Tc⁹⁹) en los 4 puntos cardinales del cérvix con la finalidad de ubicar los GC mediante la realización de una linfogammagrafía.

El mismo día de la intervención, tras la inducción anestésica, se infiltró el tinte azul (azul patente V) en los mismos puntos del cérvix. Durante la intervención se rastrearon los ganglios centinela mediante barrido con una sonda de detección gamma y por visualización directa de los que habían captado tinte azul.

Se realizó biopsia intraoperatoria de los ganglios centinela y a continuación, independientemente del resultado, se realizó una linfadenectomía pélvica completa.

En el análisis histopatológico definitivo se analizaron los ganglios de la linfadenectomía mediante técnicas convencionales mientras que los

ganglios centinela fueron sometidos a técnicas de IHQ con el fin de localizar metástasis ocultas.

2. POBLACIÓN A ESTUDIO

Sobre el número de casos necesarios para validar la técnica, **Khoury-Collado** (138) informó en un estudio publicado en 2009 que, para lograr una tasa de detección mayor del 90% se necesitarían un mínimo de 30 pacientes, aunque esta cifra puede resultar variable en función de la experiencia y habilidad quirúrgica del equipo realizador.

En nuestro estudio fueron incluidas 35 pacientes diagnosticadas de carcinoma de endometrio de bajo (IA G1 o G2) y medio riesgo (IA G3, IB G1 o G2) intervenidas en el HUVV entre abril de 2014 y mayo de 2016.

Previamente a ser incluidas en el estudio, todas las pacientes otorgaron por escrito su consentimiento informado (Imagen 17).

CRITERIOS DE INCLUSIÓN

- 1- Carcinoma endometrial de bajo riesgo: IA G1 o G2
- 2- Carcinoma endometrial de medio riesgo: IA G3 y IB G1 o G2

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

1. Carcinoma endometrial de alto riesgo: IB G3 y estadios mayores de II independientemente de grado.
2. Antecedente de cirugía o radioterapia retroperitoneal pélvica previa.
3. Limitación física o psíquica para realizar la inyección pericervical de Tc⁹⁹ el día anterior a la cirugía.
4. Reacción adversa al trazador inyectado.

Imagen 17: Consentimiento Informado

CONSENTIMIENTO INFORMADO - INFORMACIÓN AL PACIENTE

Antes de proceder a la firma de este consentimiento informado, lea atentamente la información que a continuación se le facilita y realice las preguntas que considere oportunas.

Naturaleza:

Se solicita su consentimiento para la participación en el proyecto con título **VALIDACION DE LA BIOPSIA SELECTIVA DEL GANGLIO CENTINELA EN EL TRATAMIENTO Y LA ESTADIFICACION CARNOMA DE ENDOMETRIO**, que pretende evaluar la utilidad de una técnica mínimamente agresiva en el manejo del carcinoma de endometrio.

Es un estudio no va a alterar el diagnóstico y tratamiento habitual que usted va a recibir en el Hospital, sino que va a servir para comprobar la utilidad de una prueba de imagen realizada en el Servicio de Medicina Nuclear, que en el futuro pueda ayudar a los ginecólogos a disminuir los efectos secundarios de la cirugía a la que se someten las pacientes con esta patología.

Realizaremos dicha exploración, pero sus resultados no van a modificar el curso normal de su atención sanitaria.

Importancia:

El tratamiento estándar de este tipo de cáncer precisa realizar la eliminación quirúrgica del tumor (llamada histerectomía) más la extirpación de los ganglios linfáticos pélvicos y paraaórticos (linfadenectomía pélvica y paraaórtica). Esta intervención puede asociar una serie de complicaciones precoces y tardías detalladas por su médico en el procedimiento habitual al que va a ser sometida.

Existe evidencia de que en ciertos casos esta cirugía agresiva podría no ser necesaria, conociendo de antemano la afectación de los ganglios cercanos al tumor, por lo que conllevaría un menor número efectos secundarios al tratamiento. Esto se consigue con una técnica denominada biopsia selectiva del ganglio centinela, que consiste en identificar antes de la cirugía mediante imagen con un isótopo radiactivo, el primer ganglio cercano al tumor, y localizarlo al inicio del proceso quirúrgico con una sonda detectora. El estado de dicho ganglio permite predecir la afectación de los demás, y en caso de no afectación suprimiría la linfadenectomía agresiva. Esta técnica ya se realiza de forma habitual y protocolizada en otros tipos de tumores, como el de mama o el melanoma. Evaluar correctamente la aplicabilidad de una técnica mínimamente invasiva como la biopsia selectiva del ganglio centinela en la estadificación del cáncer de endometrio, puede suponer la utilización de un nuevo método sensible para valorar la extensión locoregional de la enfermedad de forma menos agresiva.

Implicaciones para el paciente:

La participación es totalmente voluntaria.

El paciente puede retirarse del estudio cuando así lo manifieste, sin dar explicaciones y sin que esto repercuta en sus cuidados médicos.

Todos los datos carácter personal, obtenidos en este estudio son confidenciales y se tratarán conforme a la Ley Orgánica de Protección de Datos de Carácter Personal 15/99. La información obtenida se utilizará exclusivamente para los fines específicos de este estudio.

Riesgos de la investigación para el paciente:

Como le indicamos anteriormente, la participación en el estudio no cambiará el seguimiento diagnóstico y terapéutico normal que realizaría su médico en cada caso; sólo implica realizar una prueba diagnóstica más que se comparará con las pruebas habituales. La prueba es muy segura, y para la localización del ganglio centinela se requiere la inyección alrededor del cérvix uterino de nanocoloides de albumina marcados con 99m Tc. El Tecnecio 99m es un isótopo radiactivo que a las dosis utilizadas ha demostrado que no tiene efecto farmacológico ni efectos secundarios perjudiciales. Sí recibirá una dosis de radiación por el empleo de isótopos radiactivos, muy inferior a pruebas convencionales como TAC u otras pruebas de medicina nuclear. Si requiere información adicional se puede poner en contacto con nuestro personal del Servicio de Medicina Nuclear en el teléfono: 951032599.

CONSENTIMIENTO INFORMADO - CONSENTIMIENTO POR ESCRITO DEL PACIENTE

VALIDACIÓN DE LA BIOPSIA SELECTIVA DEL GANGLIO CENTINELA EN EL TRATAMIENTO Y LA ESTADIFICACIÓN CARCINOMA DE ENDOMETRIO.

Yo (Nombre y Apellidos):.....

He leído el documento informativo que acompaña a este consentimiento (Información al Paciente)

He podido hacer preguntas sobre el estudio *la biopsia selectiva del ganglio centinela en el tratamiento y la estadificación carcinoma de endometrio.*

He recibido suficiente información sobre el estudio. He hablado con el profesional sanitario informador:

.....

Comprendo que mi participación es voluntaria y soy libre de participar o no en el estudio. Se me ha informado que todos los datos obtenidos en este estudio serán confidenciales y se tratarán conforme establece la Ley Orgánica de Protección de Datos de Carácter Personal 15/99. Se me ha informado de que la información obtenida sólo se utilizará para los fines específicos del estudio. Deseo ser informado/a de mis datos genéticos y otros de carácter personal que se obtengan en el curso de la investigación, incluidos los descubrimientos inesperados que se puedan producir, siempre que esta información sea necesaria para evitar un grave perjuicio para mi salud o la de mis familiares biológicos.

Comprendo que puedo retirarme del estudio cuando quiera sin tener que dar explicaciones y sin que esto repercuta en mis cuidados médicos

Presto libremente mi conformidad para participar en el *proyecto titulado VALIDACION DE LA BIOPSIA SELECTIVA DEL GANGLIO CENTINELA EN EL TRATAMIENTO Y LA ESTADIFICACION CARCINOMA DE ENDOMETRIO*

Firma del paciente

(o representante legal en su caso)

Nombre y apellidos:.....

Fecha:

Firma del profesional

Nombre y apellidos:.....

Fecha:|

3. DESCRIPCIÓN DEL PROCEDIMIENTO

3.1 LUGAR DE INYECCIÓN Y TRAZADORES

A pesar de que la inyección peritumoral por vía histeroscópica permite una mayor tasa de detección paraaórtica, la baja incidencia (1%) de metástasis en dicha región de forma aislada sin ganglios patológicos pélvicos acompañantes observada en pacientes de bajo riesgo (118) hace que hayamos optado por la inyección cervical como técnica de elección por motivos de reproductividad y por los aceptables resultados en cuanto a TD y VPN documentados en publicaciones previas (74-79). Además, la inyección pericervical, permite mejorar indirectamente la valoración de la región paraaórtica respecto a la pauta de actuación actual, ya que, en caso de identificar GCs positivos en la región pélvica, se hace obligatorio completar la linfadenectomía extendiéndose hacia dicha región, lo cual nos aportará información sobre su estado.

En cuanto al trazador, la experiencia habla a favor de emplear varios en combinación con el fin de aumentar la TD. En nuestro estudio hemos empleado tinte azul patente V junto con Tc99.

La identificación guiada por fluorescencia combinando azul de metileno y verde de indocianina (ICG) está mostrando resultados comparables en cuanto a TD y VPN (104), pero con ventajas respecto a programación y seguridad ya que no requiere linfogammagrafía previa y no emplea sustancias radiactivas. Sin embargo la tecnología necesaria no es accesible en nuestro centro a día de hoy.

El día anterior a la cirugía, las pacientes fueron citadas en el servicio de medicina nuclear para la administración del radiofármaco. La sustancia empleada fue un nanocoloide de albúmina marcado con

Tc99, idóneo para la realización de la gammagrafía del ganglio centinela por su tamaño (50-80nm). Con la paciente en posición ginecológica, mediante una aguja espinal 20G o 22G, se aplicó una dosis de 4 mCi disuelta en 2 ml, la cual fue repartida en 4 inyecciones aplicadas cada una en un punto cardinal de cérvix (posición de las 3, 6, 9 y 12 horas) a una distancia de 1 cm de orificio cervical externo (OCE) y profundizando 0,5 cm. A continuación se procedió a identificar los ganglios centinela mediante linfogammagrafía. En primer lugar se obtuvieron imágenes planares estáticas (matriz 256x256, duración 5 minutos) de la pelvis y el abdomen a los 30 minutos y a las 2 horas postinyección en proyecciones anterior y lateral. Posteriormente, en el estudio tardío, se realizó un SPECT/TAC con el fin de orientar la ubicación de los ganglios de cara a la cirugía (Infinia Hawkeye 4. General Electric). Se consideraron ganglios centinela los primeros en ser visualizados en el estudio precoz en cada territorio ganglionar, marcando las cadenas ilíacas de cada hemipelvis como territorios independientes. Por lo tanto se consideraron tres territorios ganglionares: ilíaco derecho, ilíaco izquierdo y paraaórtico. Si durante el estudio tardío se localizaron nuevos depósitos del trazador también se consideraron ganglios centinela.

En el mismo día de la intervención, inmediatamente después de la inducción anestésica, se realizó la infiltración del trazador azul. Se infiltraron 4 ml de una dilución de tinte azul patente V con suero fisiológico al 50%, repartidos en 4 dosis de 1 ml cada una. Al igual que el radiofármaco, se empleó una aguja espinal de 20 o 22G para aplicar una inyección en cada uno de los 4 puntos cardinales del cérvix, a 1 cm del OCE y profundizando 0,5 cm.

3.2 PROCEDIMIENTO QUIRÚRGICO

Sobre la vía de acceso, la bibliografía no se ha documentado diferencias entre laparoscopia y laparotomía en cuanto a TD y VPN, sin embargo, damos preferencia a la vía laparoscopia por presentar mejores resultados postoperatorios en cuanto a complicaciones, días de ingreso y recuperación (34-37).

Tampoco hay datos sobre si la linfadenectomía debe realizarse antes o después de la histerectomía.

Respecto al protocolo quirúrgico, basándonos en el algoritmo propuesto por el hospital Memorial Sloan Kettering Cancer Center de Nueva York (128), hemos seguido los siguientes pasos:

1º) Evaluación y lavado de peritoneo y serosa con toma de muestra para análisis citológico.

2º) Evaluación retroperitoneal.

- Excisión de todos los GCs identificados.
- Excisión de ganglios con signos macroscópicos de malignidad, independientemente de encontrarse teñidos o no.
- Análisis intraoperatorio de los ganglios biopsiados.

3º) Linfadenectomía pélvica bilateral completa, independientemente del resultado del ganglio centinela. Disección de ganglios paraaórticos a consideración individual según criterios de riesgo y viabilidad quirúrgica.

4º) Histerectomía total extrafascial con salpingooforectomía bilateral.

Los ganglios centinela fueron identificados intraoperatoriamente por visualización directa y mediante barrido con sonda de detección

gamma sobre los lugares anatómicos de ubicación linfática más frecuente y de forma dirigida en aquellos marcados previamente por linfogammagrafía.

3.3 ANÁLISIS HISTOPATOLÓGICO

El análisis de los GC se realizó en primer lugar mediante técnicas de corte y tinción convencionales, y, en caso de resultar negativo, se sometieron a ultraestadiaje mediante técnicas IHQ con el fin de localizar macrometástasis no detectadas, MM e ITCs. Posteriormente, el resto de ganglios no centinela incluidos en el producto de la linfadenectomía fueron también analizados, pero éstos únicamente mediante técnicas convencionales.

Se informó sobre la ubicación de cada uno de los GCs biopsiados y cuáles de ellos presentaron metástasis.

El protocolo empleado por el servicio de anatomía patológica fue elaborado en base al realizado en el tratamiento quirúrgico del cáncer de mama. Es el siguiente:

1- ESTUDIO INTRAOPERATORIO:

- Sección del ganglio por su eje mayor y realización de impronta citológica (con tinción rápida de "Diff Quick" y opcionalmente con Azul de toluidina, por lo que se suelen realizar 2 improntas), y evaluación mientras se realiza corte por congelación anotándose en tabla de trabajo interna.
- Realización de sección fina central para corte por congelación (siempre que su tamaño lo permita, para comparación y adiestramiento con la impronta, tiñendo con el método indicado).
- Comunicación a quirófano de resultado, y registro escrito de resultado.

2- ESTUDIO HISTOLÓGICO DEFINITIVO

1º- Todos los GC fueron cortados en dos mitades por su eje mayor si son menores de 0,5 cm y en cortes seriados a 2-3 mm si son mayores de 0,5 cm.

2º- Cada ganglio se incluyó en cassetes independientes (los que sean necesarios para incluir todas las secciones), se les asigna un número de orden, y se procesan al día siguiente.

3º- Al día siguiente se realizan los bloques de parafina (para no alterar los estudios IHQ) y se deja 48 horas para realizar las secciones histológicas (hasta completar las 72 horas de emisión de radiactividad establecidas por medicina preventiva).

4º- Si el resultado de la biopsia intraoperatoria hubiese sido negativo para infiltración neoplásica se realizó un ultraseccionamiento de cada bloque mediante tres tripletes de cortes profundizando 100 micras entre ellos de la siguiente manera:

-3 secciones consecutivas de 3 micras: una para H&E, uno para IHQ y otro de reserva.

-Profundizar 100 micras y repetir lo anterior realizando otras 3 secciones de 3 micras.

-Profundizar 100 micras y repetir nuevamente las tres secciones...

5º- Sólo en caso de que la H&E fuera negativa para metástasis se procedió a aplicar a cada uno de los cortes-pareja de la H&E la técnica inmunohistoquímica CTK AE1-AE3 (el tercer corte quedará de reserva para posibles dudas, problemas técnicos, investigación, etc).

3-REDACCIÓN DE INFORME HISTOPATOLÓGICO

A- DESCRIPCIÓN MACROSCÓPICA

Número de GC identificados, tamaño, número y código de bloques incluidos.

B- DIAGNÓSTICO DEFINITIVO:

Presencia o ausencia de:

- a) **Macrometástasis:** mayores de 2 mm (juntas o separadas, ej: 3 de 1 mm).
- b) **Micrometástasis:** lesiones metastásicas mayores de 0,2 mm y menores de 2 mm.
- c) **Células tumorales aisladas:** grupos menores de 0,2 mm.

4. ESTUDIO ESTADÍSTICO

Las diversas variables fueron obtenidas por entrevista, exploración, registro de historia clínica y recogida de datos prospectivamente durante el procedimiento diagnóstico y terapéutico.

La base de datos fue recopilada empleando Microsoft Excel, con posterior análisis estadístico empleando SPSS 21.0 ("Statistical Package for the Social Sciences"; SPSS Inc. Chicago, Estados Unido).

Se empleó el test de Kolmogorov-Smirnov para determinar si las variables cuantitativas se ajustaban o no a una distribución normal.

La valoración estadística de los resultados se ha realizado mediante pruebas estadísticas descriptivas y analíticas.

Estadística descriptiva

- Estudio de las variables cualitativas: Mediante porcentajes.
- Estudio de las variables cuantitativas:
 - Determinación de medias.
 - Determinación de desviación estándar.
 - Determinación de rango.
 - Determinación de mediana.

Estadística analítica

Para contrastar las posibles asociaciones entre dos o más variables y la intensidad de esa asociación:

- Cuando se comparan dos variables de grupos independientes que siguen una distribución normal, se empleó el test t-Student.
- En el caso de la relación entre dos variables cualitativas, se ha utilizado las tablas de contingencia para su descripción y el test Chi-cuadrado como test de independencia/homogeneidad.

En todos los casos se ha considerado la existencia de significación estadística a aquella con $p \leq 0,05$, y el intervalo de confianza se estableció en el 95%.

Tabla 7: Variables a estudio

VARIABLES DEMOGRÁFICAS

	TIPO	DEFINICIÓN
Edad	Cuantitativa discreta	En años al diagnóstico
Índice masa corporal (IMC)	Cuantitativa continua	En kg/m ² en el momento de la cirugía
Menopausia	Cualitativa dicotómica	Más de 1 año desde última menstruación
Antecedentes obstétricos	Cualitativa nominal	Partos, cesáreas y abortos
Antecedentes patológicos pélvicos	Cualitativa nominal	Enfermedades y alteraciones anatómicas que afectan a la región a estudio
Antecedentes quirúrgicos previos	Cualitativa nominal	Cirugías que afectan a las región anatómica a estudio

VARIABLES TUMORALES

Biopsia preoperatoria	Cualitativa nominal	Tipo y grado histológico
Biopsia definitiva	Cualitativa nominal	Tipo y grado histológico
Estadio preoperatorio por RMN	Cualitativa nominal	Estadaje FIGO 2009
Estadio definitivo	Cualitativa nominal	Estadaje FIGO 2009
Riesgo prequirúrgico	Cualitativa ordinal	Bajo, medio o alto
Riesgo definitivo	Cualitativa ordinal	Bajo, medio o alto
Infiltración perivascular	Cualitativa dicotómica	En análisis histopatológico definitivo de la pieza quirúrgica

VARIABLES DE PROCEDIMIENTO

Complicaciones inyección Tc99	Cualitativa nominal	Tipo complicación
Dolor inyección Tc99	Cuantitativa discreta	Escala del 1 al 10
GC identificado en linfogammagrafía	Cualitativa dicotómica	GC identificado o no
GC bilateral en linfogammagrafía	Cualitativa dicotómica	GC identificado en ambas hemipelvis
Nº GCs identificados en linfogammagrafía	Cuantitativa discreta	GCs totales identificados
Ubicación GCs en linfogammagrafía	Cualitativa nominal	Localización preoperatoria de los GCs
Complicaciones inyección de azul	Cualitativa nominal	Tipo de complicación
Vía de abordaje	Cualitativa dicotómica	Laparoscopia o laparotomía
GC identificado	Cualitativa dicotómica	Identificación de al menos un GC en el paciente
Identificación bilateral de GC	Cualitativa dicotómica	Identificación de al menos un GC en cada hemipelvis
Identificación GC izquierda	Cualitativa dicotómica	Identificación de al menos un GC en hemipelvis izquierda
Identificación GC derecha	Cualitativa dicotómica	Identificación de al menos un GC en hemipelvis derecha
Número de GCs identificados	Cuantitativa discreta	GCs identificados durante intervención en el paciente
Número de GCs azules	Cuantitativa discreta	GCs que captaron azul
Número de GCs radiactivos	Cuantitativa discreta	GCs que se mostraron activos al aplicar gammacámara
GCs paraaórticos	Cualitativa dicotómica	Identificación GCs en región paraaórtica
GC positivo intraoperatorio	Cualitativa dicotómica	Identificación de metástasis en análisis intraoperatorio de GC
Ubicación del GC positivo intraoperatorio	Cualitativa nominal	Localización del GC con metástasis en análisis intraoperatorio

Complicaciones durante biosia de GC	Cualitativa nominal	Complicaciones derivadas de la búsqueda y biopsia de los GC
Complicaciones durante linfadenectomía	Cualitativa nominal	Complicaciones derivadas de la realización de la linfadenectomía
Lavado peritoneal positivo	Cualitativa dicotómica	Presencia de células tumorales en análisis citológico de líquido peritoneal
GC positivo en análisis definitivo	Cualitativa dicotómica	Identificación de metástasis tras análisis diferido de los GC
Ubicación de los GC positivos en análisis Definitivo	Cualitativa nominal	Localización del GC con metástasis identificadas en análisis definitivo
Tipo de metástasis identificada	Cualitativa nominal	Macrometástasis, micrometástasis o células tumorales aisladas
Número de ganglios en linfadenectomía	Cuantitativa discreta	Nº de ganglios totales obtenidos en linfadenectomía
Presencia de metástasis en linfadenectomía	Cualitativa dicotómica	Identificación de metástasis en al menos un ganglio, no centinela, de la linfadenectomía
Número de ganglios linfadenectomía Derecha	Cuantitativa discreta	Nº de ganglios obtenidos en hemipelvis derecha
Número de ganglios linfadenectomía Izquierda	Cuantitativa discreta	Nº de ganglios obtenidos en hemipelvis izquierda
Metástasis en linfadenectomía derecha	Cualitativa dicotómica	Identificación de metástasis en al menos un ganglio, no centinela, de la linfadenectomía derecha
Metástasis en linfadenectomía Izquierda	Cualitativa dicotómica	Identificación de metástasis en al menos un ganglio, no centinela, de la linfadenectomía izquierda
Número de ganglios positivos en linfadenectomía derecha	Cuantitativa discreta	Número de ganglios con metástasis en linfadenectomía derecha
Número de ganglios positivos en linfadenectomía izquierda	Cuantitativa discreta	Número de ganglios con metástasis en linfadenectomía

		izquierda
Metástasis linfáticas	Cualitativa dicotómica	Incluye tanto los GC+ como los FN
Pérdida sanguínea	Cuantitativa continua	Expresada en gramos de hemoglobina
Estancia hospitalaria	Cuantitativa discreta	Expresada en días
Complicaciones tardías	Cualitativas nominales	Complicaciones presentadas tras alta hospitalaria

VARIABLES ONCOLÓGICAS

Tratamiento adyuvante	Cualitativa nominal	Radioterapia externa, braquiterapia o quimioterapia
Evolución	Cualitativa nominal	Libre de enfermedad, recidiva o defunción.
Tiempo de seguimiento	Cuantitativa discreta	Expresado en meses

5. ASPECTOS LEGALES

5.1 PROTECCIÓN DE DATOS

El estudio se ajustó a las leyes de protección de datos y de protección de los derechos de los pacientes.

Todos los datos que pudieran afectar a la intimidad de las pacientes se recogieron en una base de datos protegida.

No se hizo referencia alguna a sus nombres ni se les identificó en ningún informe o publicación.

El análisis de la información se hizo siempre de forma agregada y nunca individual.

Los datos personales se desvincularon permanentemente de los datos clínicos con el fin de proteger la identidad de las participantes (método de “anonomización” de datos).

La base de datos del estudio se encontraba protegida electrónicamente mediante contraseña para limitar el acceso a ésta.

5.2 ÉTICA

Previo al inicio del estudio, el proyecto fue llevado a evaluación por el Comité de Ética Asistencial Málaga Noreste, quienes dieron su aprobación considerándolo apto al cumplir los requisitos exigidos en dicho aspecto.

V. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Demográficamente, la media de edad registrada en las 35 pacientes que compusieron el estudio fue de 66 años, con un rango de 52 a 82 años y una desviación estándar (SD) de 8 años.

El 91,5% de las pacientes se encontraban en menopausia (32/35) y el 8,5 % en periodo premenopáusico (3/35).

Respecto al historial obstétrico, el 20% eran nuligestas (7/35), el 17,1% había tenido una única gestación a término (6/35) y el 62,8 % habían dado a luz en 2 o más ocasiones.

En cuanto a las características biométricas, el IMC medio resultante fue de 30,27 kg/m² con una SD de 3,83 kg/m².

A continuación, se procede a describir los resultados del estudio en relación a las hipótesis y objetivos.

PRIMERA HIPÓTESIS:

“La biopsia selectiva del ganglio centinela mediante inyección cervical de radiocoloide y tinte azul, es una técnica de valoración linfática válida y eficaz en los casos de carcinoma de endometrio de bajo y medio riesgo, reflejando el verdadero estado tumoral del resto de ganglios regionales.”

OBJETIVOS PRINCIPALES:

1- Determinar la tasa de detección (TD), sensibilidad (S), valor predictivo negativo (VPN) y tasa de falsos negativos (TFN) para la técnica.

TASA DE DETECCIÓN (TD)

Se ha definido TD como el porcentaje de pacientes en los que se identificó, al menos, un GC.

Se consiguió identificar con éxito algún GC en 26 de las 35 pacientes, lo cual define una tasa de detección global del 74,3%. (Tabla 8)

Tabla 8: Tasa de Detección

TASA DE DETECCIÓN GLOBAL		Frecuencia	Porcentaje
Válidos	No	9	25,7%
	Sí	26	74,3%
	Total	35	

El resultado obtenido se aproxima a los datos informados en estudios previos, sin embargo, hemos de considerarlo mejorable.

Si analizamos la TD por separado en 3 grupos, separando las pacientes con carcinoma de bajo, medio y alto riesgo según el resultado del análisis histopatológico de la pieza quirúrgica, los resultados son los expuestos en la tabla 9:

Tabla 9: Tasa de detección por grupos

GRUPO	Pacientes	GC Identificado	TD
BAJO RIESGO	15	14	93,3%
• IA G1	11	10	
• IA G2	4	4	
MEDIO RIESGO	12	7	58,3%
• IA G3	2	2	
• IB G1	5	1	
• IB G2	5	4	
ALTO RIESGO	8	5	62,5%
• IB G3	1	0	
• II G1	2	2	
• II G2	4	2	
• II G3	1	1	

Vemos que la TD en el grupo de bajo riesgo presentó valores excelentes, mientras que en los grupos de medio y alto riesgo el porcentaje de identificaciones fue mucho menor. Ello apoya la teoría de que el grado histológico y la extensión tumoral pueden condicionar la efectividad de la técnica, posiblemente alterando la migración linfática del trazador por las modificaciones anatómicas que estas lesiones ocasionan en el útero, así como por una posible obstrucción de las vías linfáticas producida por la células tumorales.

Dentro del grupo del bajo riesgo, únicamente en un caso no pudo identificarse el GC. Se trata de la paciente 10 de la serie, fue realizada por laparatomía, y en ella no se pudo realizar correctamente el muestreo del GC por problemas de hemostasia en las regiones linfáticas pélvicas, lo cual condicionaba la visibilidad y obligó a centrar el esfuerzo quirúrgico en completar la linfadenectomía con la menor pérdida hemática posible.

En el grupo de medio riesgo, la TD informada ha resultado excesivamente baja (58,3%). Los casos de este grupo en los que no pudo detectarse GC son los siguientes:

- Paciente 2: Estadio IB G2. No se identificó GC ni en la linfogammagrafía ni durante la cirugía. Como antecedente de interés presentaba 7 partos eutócicos y el análisis histopatológico del cervix informó cervicitis crónica quística. Posteriormente, la cirugía retroperitoneal resultó más compleja de lo habitual por presentar un grado severo de obesidad. La linfadenectomía resultó negativa.
- Paciente 15: Estadio IB G1. Intervenida por laparotomía. Presentaba un mioma subseroso y antecedentes quirúrgicos pélvicos mayores, los cuales alteraban la anatomía normal, presentando un cuadro adherencial pélvico severo que dificultó en gran medida la intervención. Años atrás, le había sido realizada una salpingooforectomía bilateral y una hemicolectomía por un carcinoma de colon, por lo que el drenaje linfático regional en la pelvis podría estar alterado. La linfadenectomía se mostró negativa en los 21 ganglios obtenidos.
- Paciente 19: Estadio IB G1. Realizada por laparoscopia. Se identificó un GC en la linfogammagrafía, pero posteriormente no pudo ser identificado durante la intervención por complicaciones quirúrgicas. Se produjo un enfisema de pared asociado a sangrado profuso a nivel de FID, de modo que se decidió interrumpir el muestreo ganglionar y finalizar la intervención con la extracción del útero tras corregir la complicación.
- Paciente 22: Estadio IB G1. Realizada por laparotomía. Presentaba 2 cesáreas como único antecedente pélvico de interés. En el análisis histopatológico presentó infiltración

linfovascular. No se identificó GC ni en la linfogammagrafía ni en la cirugía. La linfadenectomía resultó negativa en los 7 ganglios obtenidos.

- Paciente 31: Estadio IB G1. Laparoscopia reconvertida a laparotomía. No se identificó GC en linfogammagrafía. Durante la cirugía hubo que interrumpir el muestreo ganglionar por sangrado del lecho quirúrgico. Cabe resaltar que la paciente presentaba una llamativa fibrosis en cérvix y paracolpo, ofreciendo el tejido gran resistencia a la hora de infiltrar los trazadores. Como antecedente de interés únicamente presentaba 2 partos.

En los casos que finalmente resultaron de alto riesgo, la TD obtenida (62,5%) corresponde con lo descrito en estudios previos para este grupo. Las 3 pacientes en los que no pudo ser detectado GC son las siguientes:

- Paciente 13: Estadio II G2. Laparotomía. No se identificó ganglio ni azul ni radiomarcador, pero sí que se identificaron ganglios con signos macroscópicos de malignidad, los cuales fueron biopsiados selectivamente siguiendo la recomendación actual (128). Posteriormente éstos fueron confirmados como positivos al detectarse metástasis en el análisis histopatológico.
- Paciente 20: Estadio IB G3. Realizado por laparoscopia. No se identificó ganglio ni en linfogammagrafía ni en cirugía. Se trataba de un tumor de alto grado histológico. La linfadenectomía resultó negativa en los 11 ganglios obtenidos.
- Paciente 32: Estadio II G2. Laparoscopia reconvertida a laparotomía. No se identificó GC ni en linfogammagrafía ni en cirugía. Como antecedentes de interés presentaba obesidad y útero miomatoso. Además, la paciente no había mantenido

nunca relaciones sexuales, por lo que la exploración e infiltración cervical de los trazadores resultó especialmente dificultosa.

Vemos que en muchas de estas pacientes las razones que podrían justificar el no haber indentificado GC, parecen ser ajenas al propio procedimiento.

De las 9 pacientes en las que no se consiguió biopsiar el GC, en 7 el ganglio tampoco fue identificado previamente por linfogammagrafía. Los 2 casos el los que el GC no pudo ser biopsiado pero sí se había identificado previamente por linfogammagrafía, fueron la paciente 15, la cual presentaba grandes alteraciones anatómicas pélvicas secundaria al antecedente de cirugía oncológica de colon, y la paciente 19, en la cual hubo que interrumpir el muestreo linfático por complicaciones a nivel de la pared abdominal.

Uno de los criterios de exclusión fue el presentar antecedentes quirúrgicos pélvicos retroperitoneales. A pesar de presentar una hemicolectomía por cáncer de colon, se decidió incluir a la paciente 15 en el estudio ya que se desconocía si se había accedido a retroperitoneo en dicha intervención. Sin embargo, el antecedente de cáncer de colon (órgano que comparte drenaje linfático con el útero en su porción inferior), las alteraciones anatómicas derivadas de la hemicolectomía, y el posible acceso retroperitoneal pélvico previo, pudieron haber condicionado la identificación de GC.

En la paciente 19, el GC sí que fue identificado por linfogammagrafía pero sin embargo no pudo ser biopsiado por complicaciones quirúrgicas ajenas a la técnica del GC (sangrado en puerto de acceso de trocar laparoscópico), lo cual obligó a abandonar la valoración linfática por la salud de la paciente.

En la paciente 31 también hubo que interrumpir el sondeo del GC y el muestreo ganglionar, pero en este caso sí fue debido a una

complicación derivada de la cirugía retroperitoneal (sangrado en lecho quirúrgico de la linfadenectomía). Además, en esta paciente el GC tampoco fue identificado en la linfogammagrafía.

En la paciente 13 no se identificó ningún ganglio teñido de azul ni radiomarcado, pero sí que fueron biopsados selectivamente aquellos ganglios con signos macroscópicos sugestivos de malignidad. Según las nuevas recomendaciones, todo ganglio sospechoso identificado durante el mapeo linfático ha de ser biopsiado y tenido en cuenta como centinela, aunque nosotros, de inicio, no los hemos considerado como tal en nuestro estudio.

Se podría, de este modo, ajustar la TD según ciertas suposiciones:

Si consideramos excluibles la paciente 15, por sus antecedentes quirúrgicos, y la paciente 19, por no haberse podido realizar valoración linfática por complicaciones ajenas a la técnica pese a haberse identificado GC en la linfogammagrafía, la TD global aumenta al 78% (26/33), y al 70% (7/10) en el grupo de medio riesgo.

Si, tal y como indican las últimas recomendaciones, consideramos como GC aquellos que fueron biopsados selectivamente por presentar signos macroscópicos sospechosos, a pesar de no captar tinte azul ni radiofármaco, podríamos informar como GC detectado a la paciente 13, de modo que TD aumentaría al 77,1% (27/35) de forma global, y al 75% (6/8) en el grupo de alto riesgo.

Si ajustamos el cálculo excluyendo a las pacientes 15 y 19 por los motivos ya mencionados, y considerando como GCs los ganglios sospechosos biopsados selectivamente en la paciente 13, la TD resultante es del **81,8%** (27/33) de forma global, del 70% (7/10) en el grupo de medio riesgo, y del 75% (6/8) en el grupo de alto riesgo.

Estos últimos son resultados aceptables, y creemos que se ajustan más a la realidad, pero siguen siendo mejorables.

Somos autocríticos con los datos de detección obtenidos, aunque éstos se aproximan a los informados por otros autores que habían empleado técnicas similares con inyección pericervical y tinción dual con azul y radiocoloide. Delpech (113) y Holub (114), informaron TD de 83 y 80% respectivamente. Sin embargo, el estudio SENTI-ENDO (116), obtuvo una TD del 89%.

Al tratarse de una técnica novedosa y experimental, se requiere un gran esfuerzo de coordinación y gestión para conseguir minimizar los fallos de procedimiento, definiendo claramente los criterios de inclusión, manteniendo una constante comunicación entre las distintas unidades que participan en el proceso y procurando mantener un equipo estable dedicado al desarrollo del proceso con la finalidad de obtener la máxima experiencia acumulada posible.

Se podrían deducir varias cuestiones que ayudarían a mejorar los resultados en cuanto a TD:

1. Ser estrictos con los criterios de inclusión y exclusión:

- La técnica no es aplicable en tumores tipo 2 o en los tipo 1 G3 con estadio mayor de IA. Estas pacientes requieren linfadenectomía de forma sistemática debido a la mayor agresividad de los tumores de alto grado y a la alta tasa de metástasis pélvicas y paraaórticas que presentan. Ello podría derivar en una menor tasa de detección y un mayor número de falsos negativos. En nuestro estudio hemos observado cómo la TD en los tumores de bajo riesgo fue del 93%, mientras que en los de medio y alto riesgo fue del 58,3 y 62,5% respectivamente, lo cual sugiere que el grado y extensión tumoral influyen sobre la identificación del GC. Existe controversia sobre los tumores de grado bajo o medio con extensión hacia cérvix. En nuestro estudio la TD en pacientes que finalmente presentaron

estadio II G1 o G2 fue del 66,6% (100% para G1 y 50% para G2). De ellas, presentaron metástasis linfáticas el 50% (1/2 en G1 y 2/4 en G2), por lo que finalmente hubiesen requerido linfadenectomía de igual modo. Posiblemente la técnica podrá ser aplicable en tumores estadio II de grado bajo, sin embargo es necesario acumular mayor número de casos para obtener conclusiones.

- Pacientes con antecedentes quirúrgicos retroperitoneales u oncológicos en pelvis, así como aquellas con cirugías uterinas que alteren la anatomía normal del útero, especialmente las que afecten a cérvix por tratarse del lugar de inyección, como conizaciones cervicales o miomectomías, no deben ser incluidas para la realización de la técnica. Respecto a los antecedentes obstétricos, hasta la fecha no han sido tenidos en cuenta como criterios de exclusión, sin embargo, consideramos interesante para el futuro estudiar en series con mayor tamaño muestral la influencia de la cesárea, parto traumático y multiparidad sobre la efectividad de la técnica, dadas las alteraciones que ello puede producir en el istmo y cuello uterino.
- Tener muy presentes las condiciones físicas y psíquicas de la paciente. Para realizar la prueba es necesario realizar una linfogammagrafia el día anterior, siendo necesaria la infiltración cervical del trazador radiomarcado con la paciente consciente. Para ello, ha de ser colocada en posición ginecológica, accediendo al cérvix mediante especuloscopia. El carcinoma de endometrio afecta con cierta frecuencia a pacientes de edad avanzada, en ocasiones con movilidad reducida en columna, caderas o rodillas, lo cual dificulta adoptar la posición necesaria para poder realizar la infiltración de forma adecuada. Así mismo, en pacientes con atrofia vulvovaginal intensa o en aquellas que nunca hayan mantenido relaciones sexuales con penetración, la especuloscopia puede resultar realmente dificultosa para el especialista y dolorosa para la paciente, pudiendo interferir en la correcta infiltración del trazador, salvo que se realice bajo sedación. No menos importante es el estado psíquico de la paciente, ya que en aquellas con grados severos de demencia u oligofrenia, las dificultades que se presentan para el posicionamiento, especuloscopia e infiltración pueden ser

incluso más limitantes que la condición física. Como solución optativa a la exclusión podemos plantear infiltrar el radiofármaco bajo sedación o, como opción más factible, no realizar linfogammagrafía e infiltrar únicamente el tinte intraoperatoriamente para tratar de localizar el GC por visualización directa. En caso de disponer de una fuente de luz oscura con espectro NIR, la técnica podría ser realizada por fluorescencia infiltrando verde de indocianina (ICG) en el momento de la inducción anestésica, sin ser imprescindible la realización previa de la linfogammagrafía.

2. Disminuir el tiempo entre la inyección del radiofármaco y la realización de la cirugía.

- Por motivos de gestión, la linfogammagrafía se ha realizado 24 horas antes de la intervención de modo que, en el momento de la cirugía, parte de la radiactividad emitida por el fármaco administrado habría decaído, disminuyendo la intensidad de señal emitida por el GC lo cual puede dificultar su identificación. Además, en ese tiempo, el trazador habría podido extenderse a otros ganglios de la cadena linfática más allá del GC, de modo que pueden aumentar el número de ganglios que presenten radioactividad, aumentando en exceso el número de GC a biopsiar, disminuyendo la precisión de la técnica. Solima (127) relacionó la alta TD obtenida en su estudio (95%) con el menor tiempo transcurrido desde la inyección del radiofármaco hasta la cirugía (máximo 6 horas) y con la experiencia que habían acumulado los investigadores en la realización de la técnica. Así mismo, los autores del estudio SENTI-ENDO (116) en sus conclusiones también hacían referencia a que uno de los factores que podrían haber limitado la TD obtenida fue el largo tiempo transcurrido entre la inyección del radiofármaco y la intervención (22 h de media).
- Se plantea como solución hacer un esfuerzo de gestión para poder realizar la linfogammagrafía el mismo día de la intervención, o bien, en caso de poseer la tecnología necesaria, realizar la técnica

mediante visualización directa por fluorescencia con ICG, el cual se administra intraoperatoriamente, y está mostrando similares TD y VPN sin asociarlo a radiofármaco.

3. La técnica ha de ser realizada siempre por un equipo quirúrgico especialmente entrenado para ello.

- El procedimiento es altamente específico, por lo que ha de ser realizado, bajo condición necesaria, por un ginecólogo con perfil oncológico acompañado de dos ayudantes y un instrumentista, los cuales acumulen experiencia en al menos 10 casos de ganglio centinela en endometrio o cérvix, tanto por laparotomía como por laparoscopia.

- El personal que componga el equipo quirúrgico ha de presentar las mínimas variaciones necesarias con la finalidad de acumular la máxima experiencia posible. Una de las razones que han podido influir en la tasa de detección ha sido que, por dificultades administrativas e imprevistos, el equipo quirúrgico ha variado más de lo deseable. Si bien, los cirujanos principales han sido siempre ginecólogos oncológicos con alta experiencia quirúrgica.

- Se trata de una técnica novedosa, con pocas referencias bibliográficas, la cual aún se está definiendo. Por ello, se hace necesario continuar acumulando casos para definir ciertos matices los cuales salen a la luz únicamente mediante ensayo.

4. Los ganglios sospechosos con signos macroscópicos sugestivos de enfermedad han de ser biopsiados y considerados GC aunque no hayan captado radiofármaco ni tinte, tal y como recomienda el algoritmo quirúrgico estandarizado del Memorial Sloan Kettering Cancer Center de Nueva York (128), ya que:

- El hecho de que el ganglio esté afecto puede condicionar que las partículas del radiofármaco y del tinte no puedan llegar a él debido a que los vasos linfáticos estén obstruidos por células tumorales.

- En nuestro estudio, si hubiésemos considerado GC aquellos no marcados pero macroscópicamente sospechosos, la TD hubiese aumentado del 74,3% al 77,1%. Además, todos los ganglios sospechosos biopsiados selectivamente resultaron positivos para metástasis.

SENSIBILIDAD (S)

Se define S como la capacidad que presenta la técnica para detectar enfermedad, es decir, es la probabilidad de que el ganglio centinela resulte positivo cuando la paciente presenta afectación linfática.

A mayor número de falsos negativos (FN) (casos en los que el ganglio centinela resulta negativo y posteriormente se hayan metástasis linfáticas en el resto de la linfadenectomía) menor es la sensibilidad de la prueba.

En el presente estudio no hubo ningún caso falso negativo, por lo que la sensibilidad de la prueba resultó del **100%**.

VALOR PREDICTIVO NEGATIVO (VPN)

El VPN es la probabilidad de que no exista afectación linfática en caso de que el ganglio centinela resulte negativo.

Es la proporción de verdaderos negativos (VN) entre todos los negativos (VN+FN).

Al no haberse identificado ningún caso falso negativo, el VPN obtenido ha sido del **100%**.

TASA DE FALSOS NEGATIVOS (TFN)

Es la proporción de FN entre todos los pacientes con linfadenectomía positiva (FN+VP).

No hubo FN, por lo que el resultado obtenido fue del **0%**.

El hecho de no haberse dado ningún caso FN nos hace ser optimistas de cara a la futura validación de la técnica.

Estos resultados se traducen en que no hubo ninguna paciente, en ninguno de los grupos, que hubiese sido infraestadiada en caso de que se le hubiese realizado únicamente la biopsia del GC, sin linfadenectomía posterior salvo que el GC resultase positivo o no hubiese sido identificado.

Es decir, podríamos haber aplicado la técnica del GC, sin realizar linfadenectomía si éste resultase negativo, con la seguridad de no haber dejado ganglios enfermos sin biopsiar.

Sin embargo, la serie es demasiado corta como para concluir en dicho aspecto. Es necesario ampliar el estudio para definir con mayor precisión la validez de la técnica y la influencia de las distintas variables sobre ésta, tales como obesidad, vía de abordaje o antecedentes patológicos pélvicos.

2- Determinar la bilateralidad de la técnica, calculando S, VPN y TFN tanto por hemipelvis como por paciente completo.

Sabemos que el útero es una estructura medial, simétrica, la cual deriva de la fusión de los conductos de Müller derecho e izquierdo durante el desarrollo embrionario. Por tanto, fisiológicamente, podemos considerarlo como dos hemiúteros cada uno de los cuales posee su propia irrigación, inervación y drenaje, los cuales se comunican en la línea media superponiéndose el uno al otro. Por ello, teóricamente, la infiltración simétrica del trazador en el cérvix (4 puntos cardinales), debería resultar efectiva para identificar GCs en ambas cadenas linfáticas pélvicas.

En nuestro estudio, el GC pudo ser biopsiado en ambas hemipelvis en 13 de las 26 pacientes en las que hubo identificación, lo cual define una bilateralidad del 50%.

Si consideramos GCs los biopsiados en la paciente 13 por su aspecto macroscópico, la bilateral asciende al 53,8%, ya que éstos fueron identificados en ambas hemipelvis.

No existen muchas referencias bibliográficas en este aspecto. Si lo comparamos con el 69% de bilateralidad informada en el estudio SENTI-ENDO (116), podemos considerar que el resultado obtenido ha de ser mejorable con la experiencia.

La TD en el lado derecho fue del 57,1 %, identificándose GCs en dicha hemipelvis en 20 de los 35 pacientes, mientras que en el lado izquierdo se localizaron GCs en 19 casos, determinando una TD del 54,2%.

Si ajustamos el cálculo excluyendo a las pacientes 15 y 19, y consideramos GCs los biopsiados en la paciente 13, resulta una TD derecha del 63,6%, e izquierda del 60,6%.

En 7 pacientes únicamente se detectaron GCs en el lado derecho, y en 6 solamente en el lado izquierdo.

No hubo diferencias entre la TD derecha (57,1%) e izquierda (54,2%).

No hubo casos FN, por lo que la S y VPN fue del 100% y la TFN del 0% para ambas hemipelvis por separado así como para el paciente completo.

Sin embargo, hemos visto que en casos en los que ya existen metástasis ganglionares, la TD del GC es menor, posiblemente debido a obstrucción linfática por células tumorales, por lo que consideramos necesario realizar linfadenectomía de forma sistemática en aquellas hemipelvis en las que no se hubiese identificado GC, a pesar de que el GC de la hemipelvis contralateral hubiese sido identificado con éxito e informado como negativo.

OBJETIVOS SECUNDARIOS

1- Observar la influencia del índice de masa corporal (IMC) sobre la TD y VPN.

La obesidad ha sido descrita en numerosos estudios como uno de los principales factores de riesgo para el desarrollo del carcinoma endometrial tipo 1 (endometriode). Ello se piensa que es debido a un mayor estímulo del tejido endometrial dado el hiperestrogenismo derivado de la producción periférica de estrona (E1), la cual es generada por aromatización de la androstendiona (A4) en los adipocitos del tejido graso periférico. En el mismo adipocito, cierta cantidad de E1 puede ser a su vez convertida en estradiol (E2) por la acción de la enzima 17-beta-hidroxidoesteroidereductasa. Dado que el precursor androgénico (A4) es producido en las glándulas suprarrenales, esta vía de síntesis estrogénica es completamente

extraovárica, siendo la E1 el estrógeno predominante en mujeres menopaúsicas.

Dicho esto podemos deducir que, a mayor cantidad de tejido adiposo, mayores concentraciones de E1 y E2, lo cual implica una mayor proliferación endometrial y, por tanto, un mayor riesgo de desarrollar lesiones neoplásicas de tipo 1.

Como consecuencia, en la práctica nos encontramos con una alta incidencia de obesidad entre las pacientes con carcinoma de endometrio, lo cual incrementa el riesgo y dificultad de la intervención quirúrgica:

- Por parte del anestesista, el manejo de este tipo de pacientes es altamente complejo en cuanto a la manipulación de la vía aérea, ventilación, movilización, dosificación de fármacos, etc, lo cual puede condicionar el tiempo quirúrgico y la tolerancia a la posición de Trendelenburg, necesaria para trabajar con seguridad en el campo quirúrgico pélvico.
- En cuanto a la vía de acceso, es de elección la vía laparoscópica, ya que la incisión laparotómica implica, especialmente en la obesidad, mayor dolor, riesgo tromboembólico, pérdida sanguínea y mayores tasas de infección de herida quirúrgica. Sin embargo el manejo de la laparoscopia en el paciente obeso no es sencillo, y requiere consideraciones especiales, siendo necesaria una mayor experiencia quirúrgica, así como material específico en casos severos.
- Respecto a la biopsia del GC, sabemos que las cadenas linfáticas se encuentran envueltas por tejido adiposo retroperitoneal, de modo que, cuando se realiza una linfadenectomía, no se obtienen únicamente tejido linfático, sino que se extirpa todo el paquete linfograso de la región a estudio, en el cual posteriormente el patólogo aislará los ganglios a analizar. A mayor cantidad de tejido

graso retroperitoneal, más dificultoso será detectar los GC en el acto quirúrgico, por lo que pensamos que ello podría asociarse a una disminución de la TD, o a un aumento del número de FN al no conseguir identificar todos los GC marcados, pudiendo quedar alguno positivo sin biopsiar. Además, para que el concepto de la técnica tenga sentido, y aporte un verdadero beneficio respecto a la linfadenectomía, es necesario que los ganglios marcados sean biopsiados de forma selectiva y del modo menos invasivo posible, por lo que, cuanto mayor sea la cantidad de tejido adiposo que los rodea, más dificultoso será su identificación y aislamiento, requiriéndose una disección retroperitoneal mayor de la deseada.

Las pacientes incluidas en nuestro estudio presentaron un peso medio de 77,3 Kg, con una SD de 11,2 kg (rango 59-100 kg).

El grado de obesidad viene determinado por el peso en relación a la altura, lo cual se calcula con la fórmula del índice de masa corporal (IMC), dividiendo el peso entre la altura al cuadrado. Según la OMS, un IMC mayor de 25 se considera sobrepeso, y obesidad si el IMC es igual o mayor de 30.

En nuestro estudio, el 95,7% de las pacientes presentaban $IMC > 25$ kg/m^2 , y el 47,8% padecían obesidad.

El IMC medio obtenido fue de $30,27$ kg/m^2 , con una SD de $3,83$ kg/m^2 (rango $23,05$ - $38,79$ kg/m^2).

En el presente estudio no hubo falsos negativos, por lo que no hemos podido determinar la influencia de la obesidad sobre la TFN.

En cuanto a la posible influencia sobre la detección del ganglio, en las 26 pacientes en las que se identificó GC el IMC medio fue de $30,58$ kg/m^2 (SD $4,46$ kg/m^2 ; rango $23,05$ - $38,79$ kg/m^2) mientras que en las 9

pacientes en las que no se detectó fue de 29,48kg/m² (SD 1,36 kg/m²; rango 27,77-31,11 kg/m²). (Tabla 10)

Tabla 10: IMC según identificación de GC

GC identificado intraoperatorio		N	Media	Desviación típ.
IMC	No	6	29,4867	1,36622
	Sí	15	30,5880	4,46335

Se realizó un análisis multivariante tipo T de Student, del cual no resultaron diferencias estadísticamente significativas ($p < 0,40$).

Pese a los resultados, la dificultad en la realización de la técnica en este tipo de pacientes se ha hecho manifiesta en la práctica quirúrgica dado mayor volumen de tejido adiposo en el que se encuentran envueltas las cadenas ganglionares, lo cual seguimos pensando que podría derivar en una menor TD y un mayor número de FN, por lo que resulta interesante continuar analizando la influencia de esta variable con series que incluyan un mayor número de pacientes.

2- Observar la influencia de la patología o cirugía pélvica previa en la TD y VPN.

La técnica del GC solamente puede ser válida bajo la suposición de que las vías de drenaje del útero no estén modificadas, de modo que la ubicación de los primeros ganglios que reciban el drenaje linfático de dicha región se encuentre de forma constante en las cadenas pélvicas o en las aórticas inferiores. Por ello, hemos considerado criterio de exclusión el antecedente de cirugía o radioterapia retroperitoneal pélvica, sin embargo, creemos oportuno estudiar la influencia de la patología o cirugía pélvica previa en la validez de la técnica.

Además, hemos de individualizar cada caso y tener en cuenta la existencia de varias intervenciones abdominales previas en una misma paciente, el antecedente de cirugía mayor de colon o la presencia de cirugía oncológica abdomino-pélvica previa.

De las 35 pacientes del estudio, 13 presentaban alguna patología uterina en el momento de la intervención, de las cuales 8 eran miomas, 3 cervicitis crónica, una endometriosis y una poliposis endocervical. La TD del GC en estas 13 pacientes fue del 76,9%, mientras que en las 22 pacientes que no presentaban antecedentes de patología pélvica, paradójicamente, la TD fue algo menor, identificándose GC en 72,7%. (Tabla 11)

De las tres pacientes con antecedentes patológicos pélvicos en las que no se detectó GC, 2 presentaban miomas y 1 cervicitis crónica. Ello representa una TD del 75% (2/8) en las pacientes con miomas y del 66,6% (1/3) en las que presentaron cervicitis crónica.

Tabla 11: Contingencia patología pélvica - Identificación de GC

			GC identificado intraoperatorio		Total
			No	Sí	
Antecedentes patología pélvica	No	Recuento	6	16	22
		% de antecedentes patología pélvica	27,3%	72,7%	
	Sí	Recuento	3	10	13
		% de antecedentes patología pélvica	23,1%	76,9%	

El análisis multivariante realizado mediante chi cuadrado (X^2) no mostró asociación estadísticamente significativa entre los antecedentes patológicos pélvicos y la TD ($p < 0,79$).

Respecto a los antecedentes quirúrgicos, en las 18 pacientes que presentaban alguna cirugía pélvica previa la TD fue del 77,8%, mientras

que en los 17 casos sin antecedentes de este tipo la TD fue algo menor, resultando un 70,6%. (Tabla 12)

Tabla 12: Contingencia cirugía pélvica - Identificación de GC

			GC identificado intraoperatorio		Total
			No	SI	
Antecedentes cirugía pélvica previa	No	Recuento	5	12	17
		% de antecedentes cirugía pélvica previa	29,4%	70,6%	
	SI	Recuento	4	14	18
		% de antecedentes cirugía pélvica previa	22,2%	77,8%	

De los 4 casos con antecedentes quirúrgicos pélvicos en los que no se pudo identificar GC, una paciente presentaba dos legrados, otra dos cesáreas, otra una polipectomía previa por histeroscopia, y otra una salpingooforectomía bilateral y una hemicolectomía por carcinoma de colon, cuyo caso hemos tratado previamente.

El análisis X^2 tampoco mostró asociación estadísticamente significativa entre el antecedente quirúrgico pélvico y la TD ($p < 0,98$). Sin embargo, consideramos necesario ser prudentes a la hora de incluir como candidatas a la técnica a aquellas pacientes con antecedentes quirúrgicos que pudieran haber alterado la anatomía normal del útero, tales como miomectomías, conizaciones o cesáreas, hasta no obtener un mayor número de casos para estudio. En nuestra serie no hubo ninguna paciente con antecedente de miomectomía o conización, y únicamente dos casos con antecedente de cesárea, en una de las cuales no se consiguió detectar GC, por lo que resulta necesario continuar analizando su posible influencia en la técnica.

3- Comparar las diferencias en cuanto TD y VPN entre la vía de abordaje laparoscópica vs laparotómica.

Se ha intentado determinar la influencia de la vía de abordaje sobre la validez de la técnica. Se analizaron los resultados en 3 grupos: laparoscopia (LPS), laparotomía (LPT), y laparoscopia reconvertida a laparotomía (LPS/LPT).

De las 35 pacientes, 16 fueron intervenidas por LPS, otras 16 por LPT y 3 requirieron reconversión de LPS a LPT.

En cuanto al VPN no se han podido determinar diferencias ya que no hubo ningún FN en ninguno de los grupos.

La TD obtenida ha sido del 87,5% para LPS, 68,8 % para LPT y 33,3% para LPS/LPT. (Tabla 13)

Tabla 13: Identificación de GC según vía de abordaje

			GC identificado intraoperatorio		Total
			No	Sí	
Vía de abordaje	LPT	Recuento	5	11	16
		% de Vía de abordaje	31,3%	68,8%	
	LPS	Recuento	2	14	16
		% de Vía de abordaje	12,5%	87,5%	
	LPT/LPS	Recuento	2	1	3
		% de Vía de abordaje	66,7%	33,3%	

A pesar de que el análisis mediante X^2 no mostró diferencias estadísticamente significativas ($p < 0,11$), se observó una tendencia hacia una mejor identificación en el grupo de LPS.

En la práctica, efectivamente, hemos experimentado mayor facilidad a la hora de identificar los GC y mayor precisión en su disección. Ello

posiblemente sea debido a una mejor visualización del campo quirúrgico, gracias a la amplificación de la imagen en pantalla, al menor sangrado del lecho linfático, y a una mejor y más precisa accesibilidad a áreas de difícil manejo, especialmente en la región ilíaca interna y en las fosas obturatrices, donde frecuentemente se ubican los GC.

De los 2 casos del grupo LPS en los que no se identificó GC, en uno de ellos la valoración linfática tuvo que ser interrumpida por sangrado de uno de los puertos laparoscópicos (paciente 19), y en otro el análisis histopatológico definitivo evidenció que se trataba de un carcinoma de alto riesgo IB G3 (paciente 20).

En el grupo LPT, de los 5 casos sin identificación de GC, una era la paciente con antecedente de hemicolectomía por cáncer de colon cuyo caso ya hemos tratado (paciente 15), otra fue el caso descrito en el que no se identificaron GCs teñidos pero sí que fueron biopsiados selectivamente aquellos con signos macroscópicos de malignidad (paciente 13), en otra la disección retroperitoneal fue compleja por sangrado demostrándose posteriormente alteraciones en la coagulabilidad (paciente 10), y en los otros 2 casos, una de ellas únicamente presentaba dos cesáreas como antecedente de interés (paciente 22), y la otra 7 partos eutócicos con cervicitis crónica quística evidenciada en el análisis histopatológico de la pieza (paciente 2).

En cuanto al grupo LPS/LPT, de los 3 casos, únicamente se consiguió identificar GC en 1 de ellos. De las otras dos pacientes, en una de ellas la infiltración del radiofármaco fue muy dificultosa por intolerancia a la especuloscopia no identificándose GC tampoco en la linfogammagrafía (paciente 32), y en la otra hubo que interrumpir la disección linfática por sangrado, centrando el esfuerzo quirúrgico en corregir la complicación y completar la histerectomía, aunque en este caso tampoco se había identificado GC en la linfogammagrafía (paciente 31). En el caso en el que sí se identificó GC (paciente 25) la biopsia pudo ser realizada con éxito y sin complicaciones mediante LPS, pero posteriormente se produjo una lesión en la vena ilíaca interna

izquierda durante la realización de la linfadenectomía requiriendo reconversión.

Si excluimos a las pacientes 15 y 19 por los motivos ya mencionados, y consideramos GCs los biopsiados selectivamente en la paciente 13, los resultados serían los siguientes:

TD LPS: 93,3% (14/15)

TD LPT: 80% (12/15)

Más allá de las diferencias en cuanto a TD, las ventajas sanitarias y económicas de la LPS respecto a LPT en cuanto a cirugía pélvica han sido documentadas en numerosos estudios (21-24).

En nuestra serie, la LPS mostró cierta ventaja en cuanto a pérdida hemática y días de estancia hospitalaria con una media de 2 días menos de hospitalización respecto al grupo de LPT.

La LPS también mostró ventajas en cuanto a tasas de infección de herida quirúrgica, con un 6,2% para el grupo de LPS respecto al 12,5% del grupo de LPT.

En el total de pacientes incluidos en el estudio, la pérdida sanguínea, representada por la diferencia de concentración de hemoglobina en sangre (grHb/dL) entre la analítica pre y postoperatoria, fue de 2,9 gr/dL de media. La mediana resultante fue así mismo de 2,9 gr/dL.

En la tabla 14 comparamos la pérdida sanguínea en los 3 grupos:

Tabla 14: Bajada de Hb según vía de abordaje

PÉRDIDA SANGUÍNEA (grHb/dL)	Media	SD	Rango
LPS	2,6	1,0	1,0-3,8
LPT	2,7	1,0	1,5-5,0
LPS/LPT	4,6	1,9	2,9-6,8

En el grupo LPS/LPT esperamos una pérdida sanguínea mayor, ya que en 2 de la 3 pacientes de este grupo la reconversión fue por sangrado de difícil control.

En cuanto a los días de estancia hospitalaria, hubo gran dispersión de valores, ya que las pacientes que presentaron complicaciones mayores tuvieron que permanecer ingresadas durante periodos largos, lo cual hace que el valor de la media resultante (9 días) no sea representativo. La mediana de tiempo de hospitalización fue de 6 días, con un periodo máximo de 107 días y un mínimo de 3.

La table 15 recoge el análisis por grupos:

Tabla 15: Estancia hospitalaria según via de abordaje

Estancia hospitalaria (Días)	Media	Mediana
LPS	5	4
LPT	7	6
LPS/LPT	42	15

El tiempo de hospitalización resultó menor en las pacientes sometidas a LPS. De las 16 pacientes, 9 tuvieron una estancia igual o menor de 4 días. La media resultó algo mayor ya que hubo 2 pacientes con estancia prolongada en este grupo: una de ellas requirió 10 días de ingreso por

infección del puerto laparoscópico umbilical (paciente 35), y otra precisó 18 días de estancia por un TEP (paciente 14).

En el grupo de LPT, de las 16 pacientes, 11 tuvieron una estancia de 6 días o menor. Una de las pacientes requirió 20 días de ingreso por sangrado postoperatorio el cual requirió reintervención (paciente 10).

En cuanto al grupo LPS/LPT, la media y mediana de los días de ingreso resultaron elevados ya que 2 de las 3 pacientes presentaron complicaciones. Una de ellas requirió 15 días de hospitalización por infección de la herida quirúrgica de tórpida evolución (paciente 32), y otra mantuvo un ingreso de 107 días por múltiples complicaciones que describiremos en el siguiente apartado (paciente 25).

4- Describir las complicaciones que pudieran derivar directamente de la biopsia selectiva del ganglio centinela, comparándolas con las derivadas de la linfadenectomía.

Una de las cuestiones clave en el concepto del GC es que debe tratarse de un procedimiento de evaluación linfática más sencillo y menos invasivo que la linfadenectomía, por lo que las complicaciones que se deriven de su aplicación han de ser menos frecuentes y severas.

Sabemos que la realización de una linfadenectomía pélvica o paraaórtica se asocia a un incremento del riesgo quirúrgico. Ello en gran parte se debe a que anatómicamente las cadenas linfáticas a extirpar discurren en estrecha relación con los vasos ilíacos y aorta a lo largo de su recorrido, envolviéndolos como si de una red se tratase, lo cual implica un riesgo directo de lesión vascular en su disección. Así mismo, existe mayor riesgo de producir lesiones nerviosas, especialmente a nivel del nervio obturador (44-45).

En el estudio, ninguna de las complicaciones quirúrgicas descritas se derivó directamente del rastreo y biopsia del ganglio centinela, sin embargo sí que se presentaron complicaciones derivadas de la realización de la linfadenectomía, algunas de ellas graves.

En total, se registraron complicaciones intraoperatorias o postoperatorias precoces en 11 de las 35 pacientes, lo cual representa un 31,4% del total. En cuanto a las complicaciones tardías, éstas fueron registradas en 3 pacientes, resultando un 8,6% del total.

La linfadenectomía fue causa directa de complicaciones precoces en el 36,3% de las pacientes que las presentaron (4/11), y en el 100% de las pacientes que desarrollaron complicaciones tardías (3/3).

Es decir, el 11,4% del total de pacientes (4/35) presentaron complicaciones intraoperatorias o postoperatorias precoces y el 8,3% complicaciones tardías (3/35) las cuales no se hubiesen producido de no haberse realizado linfadenectomía.

Los casos que componen el 11,4% de las pacientes del estudio presentaron alguna complicación precoz derivada directamente de la linfadenectomía son los siguientes:

- Paciente 11: En postoperatorio precoz presentó clínica sensitiva y motora en región de inervación de nervio obturador derecho con parestesias e impotencia funcional. Durante el acto quirúrgico el nervio no fue seccionado, pero sí pudo verse parcialmente dañado.
- Paciente 25: Tras biopsiar el GC, al proceder a realizar la linfadenectomía, se produjo una lesión en la vena ilíaca interna izquierda la cual requirió ligadura del vaso por parte de cirugía vascular. Posteriormente, en postoperatorio precoz, desarrolló una peritonitis por perforación de sigma la cual requirió reintervención por parte de cirugía general con sigmoidectomía y colostomía.

- Pacientes 31 y 33: Sangrado profuso del lecho de la linfadenectomía con hemostasia dificultosa a dicho nivel. En la paciente 33 el cuadro pudo corregirse vía LPS con medidas de compresión y hemostasia selectiva completando con éxito la intervención, sin embargo, en la paciente 31 fue necesario reconvertir a LPT e interrumpir la linfadenectomía por seguridad para ella.

Hubo 7 casos con complicaciones precoces los cuales no se relacionaron directamente con la linfadenectomía:

- Paciente 10: hemostasia dificultosa. Paciente anticoagulada con acenocumarol la cual requirió reintervención por hemoperitoneo en preoperatorio precoz pese a haber ajustado la dosis y haber suspendido el tratamiento en los plazos protocolizados.
- Paciente 14: Debutó con un TEP en postoperatorio del cual se recuperó con éxito.
- Paciente 19: Se produjo un enfisema subcutáneo en pared abdominal durante la LPS con sangrado a nivel de puerto en fosa ilíaca derecha.
- Pacientes 22, 24, 32 y 35: presentaron infección de herida quirúrgica.

Los 4 casos descritos de infección representan un 11,4% del total, y de ellos 1 caso fue por LPS (paciente 35), 2 casos por LPT (pacientes 22 y 24), y 1 caso fue una LPS reconvertida a LPT (paciente 32). Es decir, hubo infección de herida quirúrgica en el 6,2% de las LPS (1/16), el 12,5% de las LPT (2/16) y el 33,3% de las LPS/LPT (1/3).

Respecto a las complicaciones tardías, los 3 casos registrados derivaron de la realización de la linfadenectomía, lo cual representa un 8,3% de la serie. Son las siguientes:

- Paciente 6: Desarrolló un linfocele en la región ilíaca izquierda, asintomático.
- Paciente 11: Clínica sensitiva y motora en área de inervación de obturador derecho. En tratamiento rehabilitador.
- Paciente 25: Desarrolló un pseudoaneurisma a nivel de arteria ilíaca externa izquierda.

5- Analizar la TD preoperatoria del GC por linfogammagrafía.

Con la finalidad de ubicar preoperatoriamente los GCs, y con ello facilitar su mapeo quirúrgico, se realizó una linfogammagrafía el día antes de la intervención.

En ella se consiguieron identificar GCs en 24 de las 35 pacientes, de lo cual resulta una TD global del 68,6%.

La TD bilateral fue del 31,4%, ya que se detectaron GCs en ambas hemipelvis en 11 de las 35 pacientes.

En las 24 pacientes en las que la prueba resultó efectiva, el número medio de GCs identificados fue de 2,1, con una mediana de 2, y valores entre 1 y 5 ganglios.

El trazador empleado fue un nanocoloide de albúmina marcado con Tc99, el cual se infiltró repartido en 4 dosis de 4 mCi disueltos en 2 ml, una en cada punto cardinal del cérvix, profundizando 5 mm.

Los aspectos a estudio en este apartado fueron la tolerancia a la inyección del trazador con la paciente consciente y la seguridad en el manejo del radiofármaco.

Respecto a la seguridad, hubo un caso de accidente (paciente 13) en el que el profesional fue contaminado por contacto directo con el radiofármaco. Éste fue mantenido en aislamiento y, tras aclarado con abundante agua en la zona de contacto, se mostró negativo para radioactividad a las 3 horas de la exposición.

En cuanto a la tolerancia, a pesar de que se trató de una prueba bien soportada por las pacientes del estudio, con una media de dolor referido de 3,4 sobre 10, se encontraron dificultades importantes para la infiltración en las pacientes de mayor edad por problemas de movilidad, trofismo genital, o demencia y en aquellas que no habían mantenido relaciones con coito por mala tolerancia a la especuloscopia.

Como solución al problema podemos plantearnos la opción de realizar la infiltración bajo sedación en un grupo seleccionado de pacientes, o bien realizar la técnica sin radiofármaco, empleando verde de indocianina para su detección por fluorescencia, el cual es infiltrado bajo anestesia en el mismo acto quirúrgico junto con el tinte azul, reportando resultados similares a la tinción dual con radiocoloide en cuanto a TD y VPN.

Para poder llevar a cabo la técnica por fluorescencia es necesario disponer de tecnología específica, con una torre laparoscópica que soporte la emisión de luz oscura. Ello supondría una inversión aproximada de 60.000€ según modelos y casas comerciales.

6- Informar las regiones anatómicas en las que más frecuentemente se ubican los ganglios centinela.

Se identificaron un total de 71 GCs entre las 26 pacientes en las que éstos fueron biopsiados con éxito, con una media de 2,7 por paciente y una mediana de 2, con valores entre 1 y 6 GCs.

La distribución de los GCs biopsiados se muestra en la imagen 18.

En total se biopsiaron 38 GCs en la hemipelvis derecha y 33 en la izquierda.

Se obtuvieron 4 GCs en la región ilíaca común (3 derechos y 1 izquierdo), 31 en ilíacas externas (17 derechos y 14 izquierdos), 23 en ilíacas internas (10 derechos y 13 izquierdos), y 13 en la región obturatriz (8 derechos y 5 izquierdos).

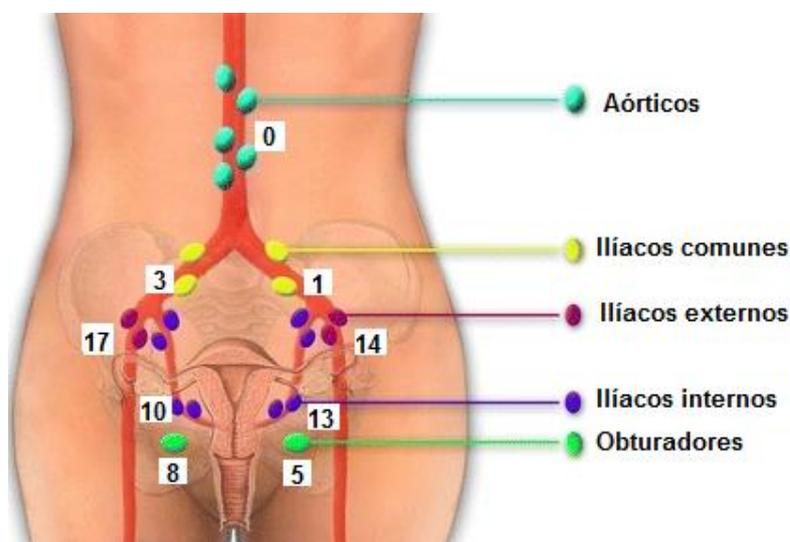


Imagen 18: Ubicación de los GC

La región ilíaca externa fue por tanto la zona con mayor frecuencia de identificación de GCs.

No se identificó ningún GC en la región paraaórtica, lo cual concuerda con la teoría de que la inyección cervical puede no reflejar el drenaje

hacia dicha región. Sin embargo, creemos adecuado continuar empleando este tipo de inyección fundamentalmente por cuestiones de estandarización y reproductividad. Además, según lo descrito en la amplia revisión realizada por Abu-Rustum (118), asumimos un 1% de casos de afectación paraaórtica aislada sin afectación pélvica acompañante en los casos de bajo riesgo, y un 3% en el total de grupos según lo informado por Bogani (139). La gran mayoría de pacientes que padezcan enfermedad paraaórtica presentarán también metástasis pélvicas, lo cual obligaría a realizar linfadenectomía en ambas regiones. Independiente del lugar de inyección, la técnica del GC supone una ventaja en cuanto a la valoración de la vía paraaórtica, aumentando de forma indirecta la detección de metástasis en dicha región en comparación con el método de actuación actual, en el cual no se realiza valoración linfática pélvica ni aórtica en los casos de bajo riesgo. La técnica del GC permite obtener información intraoperatoria del estado linfático pélvico, de modo que podremos identificar en el acto los casos positivos, los cuales serán seleccionados para la realización de linfadenectomía completa tanto pélvica como paraaórtica. Por tanto, si bien no podemos considerar que la inyección pericervical refleje de forma directa la vía de drenaje paraaórtica, sí que podemos afirmar que ésta mejora su valoración permitiendo seleccionar qué pacientes requerirán linfadenectomía en dicha región, disminuyendo el número de casos con metástasis paraaórticas no diagnosticadas por no estar indicado de inicio su muestreo.

SEGUNDA HIPÓTESIS

“La técnica del ganglio centinela permite ajustar el abordaje quirúrgico del carcinoma de endometrio de bajo y medio riesgo seleccionando qué pacientes se beneficiarán realmente de la realización de una linfadenectomía y en cuáles ésta puede ser obviada.”

Sabemos que la realización de una linfadenectomía aumenta notablemente la complejidad y el riesgo quirúrgico de la intervención, asociándose a una mayor tasa de complicaciones intra y postoperatorias, tanto precoces como tardías. Algunas de estas complicaciones pueden ser graves, especialmente por el riesgo de lesión vascular a nivel de los grandes vasos (aorta, cava e ilíacos), o nerviosa, con mayor riesgo a nivel del nervio obturador (44). Las lesiones en dichas estructuras pueden llegar a suponer un riesgo vital para el paciente en caso de accidente vascular, o acarrear secuelas sensitivas y motoras en miembros inferiores que podrían llegar a ser incapacitantes si la afectación del nervio obturador es severa.

Surge la necesidad de seleccionar en qué casos la linfadenectomía supone un beneficio real para la paciente y en cuáles no, suponiendo su realización un aumento de riesgo quirúrgico innecesario.

Las últimas actualizaciones de las guías oncológicas de referencia recomiendan no realizar linfadenectomía en los casos de tumores de bajo riesgo en base a que, para dicho grupo, ésta no evidenció beneficios en cuanto a supervivencia y recurrencia en los estudios ASTEC (59) y Benedetti (60).

No hay consenso actualmente sobre la actitud a seguir en los casos de medio riesgo ya que no han podido extraerse datos concluyentes sobre los beneficios terapéuticos de la linfadenectomía en este grupo. Las

guías recomiendan valorar la necesidad de linfadenectomía de forma individualizada según factores de riesgo.

Por el contrario, en los casos de alto riesgo, varios estudios han puesto de manifiesto que la linfadenectomía aporta beneficios pronósticos para dicho grupo (61-67), por lo que ésta debe ser realizada de forma sistemática, tanto pélvica como paraaórtica.

Respecto a los casos de bajo riesgo, algunos profesionales critican la postura de no realizar valoración linfática, ya que la tasa de afectación linfática informada para este grupo ronda el 10-15% según diversos estudios (60, 116). Además en nuestro estudio se ha documentado una discordancia del 22,9% entre la clasificación de riesgo tumoral determinado preoperatoriamente por biopsia y RMN y el resultante del análisis histopatológico final, lo cual concuerda con los datos informados al respecto en la bibliografía (52-54). De esta forma nos arriesgamos a infratratar a aquellos pacientes en los que no se lleve a cabo valoración linfática por considerarlos inicialmente de bajo riesgo, tratándose en realidad de tumores de un riesgo mayor.

Del mismo modo, el conflicto en los casos de medio riesgo es aún mayor, ya que igualmente un porcentaje mayoritario de pacientes no van a presentar afectación linfática, pero la incidencia de metástasis se supone mayor que en los casos de bajo riesgo.

Para estos grupos, la técnica del GC surge como una opción de valoración linfática menos invasiva y más segura que la linfadenectomía, de modo que permite obtener información veráz del estado ganglionar de la paciente evitando que ésta sea infraestadiada, seleccionando para linfadenectomía únicamente aquellos casos que puedan beneficiarse realmente de ella (casos con GC positivo o no identificado).

OBJETIVOS PRINCIPALES

1- Determinar el porcentaje de pacientes que habrían sido sobretratadas de haber realizado linfadenectomía de forma sistemática.

Sabemos que la linfadenectomía ha mostrado beneficios terapéuticos en los casos de alto riesgo, por lo que su realización se hace imprescindible en estas pacientes (61-67).

Por tanto podemos considerar que la linfadenectomía podría haber sido evitada en todas aquellas pacientes con tumores de bajo y medio riesgo que no presentaron metástasis linfática.

De las 35 pacientes del estudio, 27 presentaron un diagnóstico final de bajo o medio riesgo, y de ellas 3 presentaron metástasis linfáticas, por lo que la linfadenectomía realizada fue innecesaria en 24 casos, lo cual supone un **88,9%** del total de casos pertenecientes a estos grupos.

Ante estos datos, surge la impetuosa necesidad de seleccionar en estos grupos qué casos requerirán realmente la realización de una linfadenectomía y cuáles no, suponiendo ésta un aumento de riesgo quirúrgico innecesario. En dicha tesitura aparece el concepto del GC.

La técnica de GC puede ser una buena alternativa para valorar la vía linfática de un modo más seguro y menos invasivo que mediante linfadenectomía en los grupos de bajo y medio riesgo, siendo ésta necesaria únicamente en aquellas pacientes en las que el GC resultase positivo.

Suponiendo que hubiésemos aplicado la técnica, y dado que no hubo ningún caso FN, consideramos que podrían haberse beneficiado de ella, obviándose la realización de linfadenectomías innecesarias, todas

aquellas pacientes con tumores de bajo o medio riesgo en las que el GC hubiese resultado negativo.

De las 26 pacientes en las que se identificó ganglio centinela, 5 resultaron de alto riesgo tras el análisis histopatológico definitivo, por lo que éstas deberían haber sido sometidas igualmente a linfadenectomía independientemente del resultado del GC.

De las 21 restantes, hubo 3 casos con GC positivo, las cuales también habrían requerido linfadenectomía una vez conocido el resultado.

Por tanto, 18 pacientes del estudio podrían haberse beneficiado de la técnica, obteniéndose una correcta valoración linfática pero evitando la realización de linfadenectomía. Ello supone el **85,7%** del grupo de bajo y medio riesgo con GC identificado.

Debemos tener en cuenta que el drenaje uterino es bilateral, y, por tanto, en caso de no identificar GC en alguna de las hemipelvis, hemos de realizar linfadenectomía de dicho lado independientemente de la identificación y resultado del GC en la hemipelvis contralateral.

De las 18 pacientes, en 7 la identificación del GC fue bilateral y el 11 unilateral. Por tanto se habrían podido haber evitado el 33,3% de las linfadenectomías realizadas en el grupo de bajo y medio riesgo con GC identificado (7/21).

En las 11 pacientes con identificación unilateral, se podría haber obviado la linfadenectomía únicamente en dicha hemipelvis.

2- Determinar el porcentaje de pacientes que habrían sido infraestadiadas de no haber realizado valoración linfática.

Respecto al manejo de la vía linfática, la recomendación más aceptada actualmente es no realizar linfadenectomía en los casos de bajo riesgo y sugieren que esto mismo podría ser aplicable en los casos de riesgo medio.

Ello aporta un beneficio en cuanto a tiempo quirúrgico y seguridad. Sin embargo, el hecho de presentar afectación ganglionar implica que el tumor sea considerado estadio III independientemente de su extensión local. De este modo, renunciar a valorar la vía linfática implica arriesgarnos a adjudicar un estadiaje inferior al real a un determinado número de pacientes con metástasis linfáticas que no serán diagnosticadas, lo cual interferirá sobre la correcta planificación del tratamiento adyuvante.

De haber optado por no realizar valoración linfática en los casos considerados inicialmente de riesgo bajo o medio, hubiesen pasado desapercibidos 4 casos de metástasis linfática, lo cual representa un **11,4%** del total. Éstos hubiesen sido manejados como estadios IA o IB por parte de oncología cuando en realidad se trataba de tumores en estadio III, los cuales requieren un tratamiento adyuvante específico. La técnica del ganglio centinela se presenta como una solución intermedia a este conflicto.

Decidir no realizar valoración linfática en función del estadiaje preoperatorio supone arriesgarnos a dar un manejo inapropiado a la paciente. Diversos estudios han informado que existe una discordancia significativa entre el riesgo tumoral supuesto por RMN y biopsia preoperatoria respecto al resultante tras el análisis definitivo de la pieza quirúrgica (52-54). Ello concuerda con lo observado en nuestro estudio donde, tras el análisis definitivo, el **22,9%** de las pacientes presentó criterios histopatológicos de riesgo tumoral (grado histológico e

infiltración miometrial) mayores de los supuestos antes de la intervención.

El 33,3% de las pacientes consideradas de medio riesgo resultaron ser de alto riesgo (3/10), por lo que habrían sido infratratadas, ya que la linfadenectomía en este grupo ha mostrado efectos terapéuticos beneficiosos (61-67). En uno de los casos (paciente 13) la linfadenectomía resultó positiva, y en otro (paciente 3), el tipo tumoral definitivo resultó ser un TMM, para el cual hubiese sido necesario un protocolo quirúrgico específico. Además, dentro del grupo de medio riesgo, hubo un caso con metástasis tanto en el GC como en la linfadenectomía (paciente 7), la cual, de no haber realizado valoración linfática, no habría recibido el tratamiento adyuvante necesario.

Hubo 2 casos de metástasis entre las 20 pacientes con diagnóstico inicial de bajo riesgo (pacientes 14 y 27), y otros 2 casos entre las 12 consideradas inicialmente de riesgo medio (pacientes 7 y 13). Una de ellas resultó ser finalmente de alto riesgo tras el análisis definitivo (paciente 13).

De este modo, de no haber realizado valoración linfática en las pacientes consideradas inicialmente de bajo o medio riesgo, hubiesen sido sometidas a un procedimiento quirúrgico incompleto 6 de los 35 casos: 4 por presentar metástasis linfáticas y 2 por resultar ser casos de alto riesgo. Ello supone el **17,1%** del total de la serie.

OBJETIVOS SECUNDARIOS

1- Determinar la discordancia en cuanto a la tipificación tumoral mediante biopsia preoperatoria respecto a la definitiva tras el análisis histopatológico de la pieza quirúrgica.

El diagnóstico de confirmación del carcinoma de endometrio se basa en la biopsia de la lesión. Ésta puede ser realizada "a ciegas" mediante aspirado endometrial, o de forma dirigida mediante histeroscopia. En el caso del aspirado, el material obtenido para análisis suele ser mayor, pero en caso de lesiones muy focales, la inespecificidad de la toma puede hacer que se presenten dificultades para identificar y clasificar el tumor por parte del patólogo. En cuanto a la histeroscopia, ésta permite visualizar la cavidad endometrial, pudiendo biopsiar selectivamente las áreas sospechosas, sin embargo, solamente se toman pequeñas muestras de la lesión, de modo que únicamente obtenemos información de una parte del tumor, pudiendo quedar zonas de mayor grado histológico sin analizar.

Varias publicaciones han documentado una notable discordancia entre la tipificación del tumor realizada por biopsia preoperatoria y la resultante del análisis histopatológico definitivo, incluso en los centros de mayor prestigio (52-54).

En nuestro estudio el grado tumoral preoperatorio no coincidió con el definitivo en el **20%** de los casos, lo cual concuerda con lo informado por Frumovitz y Cuadra en sus respectivos estudios (53,54).

De las 35 pacientes, en 7 no coincidió el grado histológico de la biopsia preoperatoria con el definitivo. De ellas, 5 pacientes con diagnóstico inicial G1 resultaron ser G2, 1 caso pasó de G1 a G3 (endometriode), y otro pasó de G2 a G3 tipo 2, resultando ser un tumor mülleriano mixto.

Si consideramos el método de obtención de la biopsia, la discordancia obtenida en el grupo de pacientes diagnosticadas por aspirado fue del 11%, y en el grupo de histeroscopia el 23,8%.

Estas diferencias pueden deberse a la variabilidad en el tamaño de los grupos, ya que de los 35 casos, 9 se habían diagnosticado por aspirado, 21 por histeroscopia, y 5 venían derivados de centros externos sin especificar el método de obtención de la muestra.

De los 9 casos del grupo de aspirado, 1 presentó discordancia, pasando de G1 a G2 (paciente 9).

De las 21 pacientes del grupo de histeroscopia, 5 presentaron discordancia. 3 casos pasaron de G1 a G2 (pacientes 4, 8 y 14), 1 pasó de G1 a G3 (endometrioides), y 1 pasó de G2 a G3 (tumor mülleriano mixto).

La paciente 33, la cual presentó discordancia de G1 a G2, procedía de un centro externo, sin especificarse el método de biopsia.

En contra de lo que podríamos esperar, la discordancia observada en el grupo de pacientes diagnosticadas por histeroscopia fue mayor que en el grupo diagnosticado por aspirado. Ello podría ser debido a que el tamaño de la muestra obtenida por histeroscopia es mucho menor que por aspirado, siendo biopsiadas únicamente pequeñas porciones focales y superficiales del tumor, pudiendo quedar sin estudiar áreas de mayor grado histológico dentro de la misma lesión. Esta teoría justificaría el hecho de que las discordancias observadas por histeroscopia hayan sido más severas, ya que en el grupo de aspirado el único caso de error diagnóstico pasó de G1 a G2, mientras que por histeroscopia de los 5 casos mal diagnosticados, 2 resultaron ser G3, y de ellos 1 fue informado finalmente como tumor mülleriano mixto.

Para sacar conclusiones en este aspecto sería necesario realizar un estudio específico con un tamaño mayor y grupos más equitativos, ya

que en este caso el grupo de histeroscopia fue mucho mayor que el de aspirado (21 histeroscopia vs 9 aspirado).

En definitiva, de los 7 casos en los que hubo discordancia, 2 resultaron ser finalmente tumores de alto grado (G3), siendo uno de ellos un tumor mülleriano mixto, el cual hubiese requerido un protocolo quirúrgico específico. Esto apoya la teoría de que planificar la intervención, decidiendo si realizar o no linfadenectomía, en función de las pruebas preoperatorias, implica arriesgarnos a someter a un determinado porcentaje de pacientes a un procedimiento quirúrgico incompleto.

Actualmente están saliendo al mercado kits diagnósticos basados en el análisis de expresión génica de biomarcadores, que combinados con el análisis de la biopsia de aspirado tienen un alto VPN, mejorando la sensibilidad de la biopsia por aspirado sola; cuyos resultados podrían ser superiores a los de la histeroscopia (140).

2- Determinar la discordancia entre el estadiaje preoperatorio mediante resonancia magnética respecto al estadiaje definitivo tras el análisis histopatológico de la pieza quirúrgica.

En cuanto al estadiaje prequirúrgico por RMN nos encontramos con un problema similar.

La discordancia informada en nuestro estudio en cuanto a estadiaje asignado por RMN respecto al definitivo fue del **58%**, lo cual ha resultado mayor al 24% informado por Ballester (52) o al 37% informado por Cuadra (54). Estos datos ponen de manifiesto la inespecificidad de la prueba para predecir la extensión local del tumor,

de modo que no consideramos recomendable tomar la decisión de realizar o no linfadenectomía en base a dicho estudio.

Como solución al problema de la tipificación y estadiaje con biopsia y RMN, muchos profesionales optan por realizar un análisis intraoperatorio del útero con la finalidad de obtener información más precisa al respecto. Efectivamente, dicho procedimiento se muestra más específico que los anteriores pero sigue sujeto a errores diagnósticos. Los resultados informados en la bibliografía son muy dispares, con discordancias informadas entre el 4 y el 55% según el estudio (55,56). Intraoperatoriamente el tiempo del que dispone el patólogo es limitado y las técnicas de corte y tinción empleadas difieren de las definitivas, lo cual puede influir en el valor predictivo de la técnica. Además, aunque consiguiésemos llegar clasificar correctamente el 100% de los pacientes mediante este procedimiento, y decidiésemos realizar o no linfadenectomía en base a él, seguiría existiendo el problema de estar infrestadiando un 10-15% de los pacientes considerados de bajo riesgo los cuales estadísticamente sabemos que presentarán metástasis linfáticas y que no serán diagnosticadas al no realizarse valoración linfática.

TERCERA HIPÓTESIS

“La técnica del ganglio centinela en el carcinoma de endometrio permite aumentar la tasa de detección de metástasis ganglionares.”

OBJETIVOS PRINCIPALES

1- Determinar la incidencia de metástasis linfáticas en el carcinoma de endometrio de bajo y medio riesgo.

De las 35 pacientes que compusieron el estudio, 6 casos presentaron metástasis linfáticas, lo cual define una incidencia general del **17,1%** independientemente del riesgo tumoral, lo cual se asemeja al 20% informado por Bezu (133) y al 14% documentado por Bogani (139).

De ellas, 4 presentaron metástasis únicamente en el GC (pacientes 9, 14, 27 y 28), 1 presentó metástasis tanto en el GC como en el resto de la linfadenectomía (paciente 7), y otra presentó linfadenectomía positiva sin haberse conseguido identificar GC (paciente 13). En esta última no se visualizaron GCs teñidos o radiomarcados, pero sí que fueron biopsiados selectivamente algunos ganglios por su aspecto sospechoso, los cuales resultaron positivos y, según los criterios actuales, podrían haberse considerado como centinela.

Por grupos, para los casos con criterios definitivos de grado histológico e infiltración miometrial de bajo riesgo hubo metástasis linfática en el 13,3% de las pacientes, en el 8,3% para los de riesgo medio y en el 37,5% en los de alto riesgo. (Tabla 16)

No se encontró asociación estadísticamente significativa entre el riesgo tumoral y la tasa de afectación ganglionar ($p < 0,36$), sin embargo, tal y como marca la experiencia, se observa tendencia a presentar metástasis ganglionares con más frecuencia en los casos de mayor extensión local y grado histológico.

Tabla 16: Contingencia riesgo tumoral - Metástasis linfática

		Metástasis linfática		Total
		No	SI	
Riesgo definitivo tras análisis postoperatorio según criterios histopatológicos (grado e infiltración)	Alto	5 62,5%	3 37,5%	8
	Bajo	13 86,7%	2 13,3%	15
	Medio	11 91,7%	1 8,3%	12
Total		29 82,9%	6 17,1%	35 100,0%

Cabe resaltar la incidencia de afectación ganglionar en el grupo de bajo riesgo. De las 15 pacientes pertenecientes definitivamente a este grupo, 2 presentaron metástasis linfáticas (pacientes 14 y 27), lo cual supone una tasa de afectación ganglionar del **13,3%, %**, cifra similar al 11% y 13% informados por Ballester y Benedetti respectivamente (116,60). En ambos casos se trataba de tumores tipo 1 G2 en estadio IA, y las dos presentaron macrometástasis en el GC, lo cual fue tenido en cuenta a la hora de planificar el tratamiento adyuvante, recibiendo RT y QT. De haber actuado según las recomendaciones actuales, sin haberles realizado valoración linfática, estas pacientes no hubiesen recibido el tratamiento complementario adecuado.

En nuestra serie, de los 12 casos con diagnóstico definitivo de medio riesgo, únicamente hubo un caso con metástasis linfática (paciente 7), lo cual representa el **8,3%** del grupo. La paciente presentaba un tumor tipo 1 G1 estadio IB. Resultó positivo para metástasis tanto el GC como la linfadenectomía.

Si no hubiésemos realizado valoración linfática en los casos de bajo ni de medio riesgo, hubiesen sido 3 las pacientes en estadio III que

hubiesen sido infraestadiadas y que, por tanto, no hubiesen recibido el tratamiento adyuvante adecuado. Lo cual representa un **11,1%** de las pacientes pertenecientes a estos grupos.

De las 8 pacientes consideradas finalmente de alto riesgo, 3 presentaron metástasis linfáticas, lo cual supone el **37,5%** del grupo. Un caso resultó G1 estadio II (paciente 28), y las otras dos G2 estadio II (pacientes 9 y 13). Las pacientes 9 y 28 presentaron metástasis únicamente en los GC, siendo el resto de la linfadenectomía negativa. En la paciente 13 no se consiguió identificar ningún GC teñido, pero se realizó biopsia dirigida en 2 ganglios con aspecto sospecho, uno izquierdo y otro derecho, resultando ambos positivos para macrometástasis. En el resto de la linfadenectomía se halló otro ganglio positivo en hemipelvis derecha.

La alta incidencia de metástasis ganglionar informada en el grupo de alto riesgo apoya la recomendación de continuar realizando linfadenectomía en estos casos, si bien, dado que la técnica del GC no ha mostrado aumentar el riesgo quirúrgico respecto a la linfadenectomía, ésta podría ser realizada en dicho grupo a modo experimental y con la finalidad de hacer más fácil y precisa la identificación y muestreo de los ganglios linfáticos, así como para aumentar la tasa de detección de metástasis mediante la aplicación de técnicas de ultraestadiaje, lo cual podría disminuir TFN de la linfadenectomía, aunque ésta debería ser obligatoriamente completada tanto a nivel pélvico como paraaórtico independientemente del resultado del GC.

2- Calcular el incremento en la tasa de detección de metástasis linfáticas mediante técnicas de ultraseccionamiento e inmunohistoquímica sobre el ganglio centinela.

Otra de las teóricas ventajas de la técnica del GC respecto a la linfadenectomía es que, al tratarse de un número menor de ganglios a estudio, es factible aplicar sobre ellos técnicas de ultraseccionamiento e IHQ las cuales presentan mayor sensibilidad y especificidad que los métodos de corte y tinción clásicos para la detección de metástasis pero resultan demasiado laboriosas como para aplicarlas a todos los ganglios que suelen obtenerse en una linfadenectomía.

En el estudio, 2 de las 6 pacientes que presentaron metástasis linfática fueron indentificadas únicamente mediante ultraseccionamiento e IHQ sobre el GC (pacientes 9 y 28), pasando desapercibidas a las técnicas clásicas.

Por tanto, de no haber realizado la técnica del GC, el 33,3% de los casos de metástasis no habrían sido diagnosticados a pesar de que se hubiese realizado linfadenectomía de forma sistemática a todas las pacientes, incluidas las de bajo riesgo. Por tanto, la aplicación de la técnica del GC supuso un incremento del **50%** en la detección de metástasis linfáticas.

Para que la técnica tenga aplicación práctica, es necesario que el análisis IHQ pueda realizarse intraoperatoriamente. Para ello es necesario disponer de kits específicos que permiten realizar este tipo de análisis empleando cortes por congelación. El precio aproximado es de 25€ por unidad.

Para concluir, si nos ponemos en el supuesto de haber actuado según la pauta actual, no realizando valoración linfática en los casos de bajo riesgo, y analizando las linfadenectomías realizadas únicamente mediante técnicas de corte y tinción clásicas, sin biopsia y ultraestadiaje

del GC, observamos que el **66,6%** de los casos con metástasis linfáticas no habrían sido diagnosticados. De las 6 pacientes que presentaron afectación ganglionar, 2 eran pacientes de bajo riesgo y en otras 2 las metástasis únicamente fueron identificadas por técnicas de ultraseccionamiento e IHQ sobre el GC, por tanto solamente se habrían diagnosticado los otros 2 casos restantes.

OBJETIVOS SECUNDARIOS

1- Determinar la asociación entre la presencia de infiltración del espacio linfovascular (IELV) y la incidencia de metástasis.

El hallazgo histológico de células malignas en el espacio linfovascular del tumor se ha documentado como factor de mal pronóstico en las pacientes con carcinoma de endometrio, de modo que la guía ESMO, desde 2013, considera dicho hallazgo histopatológico un factor de riesgo determinante a la hora de considerar la realización de una linfadenectomía en casos de bajo y medio riesgo (24).

En nuestra serie 7 de las 35 pacientes presentaron este hallazgo, lo cual representa una incidencia general del 20%, independientemente del riesgo tumoral.

El 50% de las pacientes con metástasis linfática presentaron IELV (3/6), apreciándose tendencia hacia su asociación, aunque el análisis no resultó estadísticamente significativo ($p < 0,09$).

2- Analizar la utilidad del TAC abdominopélvico a la hora de predecir enfermedad ganglionar.

En 18 de las pacientes se realizó un TAC abdominopélvico con contraste preoperatoriamente con la intención de predecir el riesgo de extensión a distancia.

En ninguno de los casos se informaron adenopatías sospechosas, incluidos los 6 casos con metástasis ganglionares. Por tanto, el valor predictivo negativo resultante fue del 66,6%.

Dicho de otra manera, la probabilidad de que no exista afectación ganglionar en caso de que el TAC hubiese resultado negativo fue del 66,6%.

No podemos definir la sensibilidad, especificidad y valor predictivo positivo de la prueba en la serie ya que no hubo ningún caso con TAC positivo.

VI. CONCLUSIONES

1. La ausencia de FN en el estudio y el aumento en la tasa de detección de metástasis mediante técnicas de ultraestadiaje, sitúan la técnica de GC como una buena propuesta para estandarizar el manejo de la vía linfática en los casos de bajo y medio riesgo.
2. La técnica del GC ofrece una alternativa de evaluación linfática válida y eficaz para disminuir el número de pacientes infraestadiadas y , por tanto, infratratadas, al permitir valorar con fidelidad el estado ganglionar en los casos de bajo y medio riesgo con un incremento del riesgo quirúrgico menor al que supondría la realización de una linfadenectomía, permitiendo seleccionar en qué casos ésta sería realmente necesaria.
3. El estudio preoperatorio mediante RMN y biopsia se ha mostrado inespecífico para predecir el grado y estadiaje tumoral, por lo que tomar la decisión de realizar o no linfadenectmía en función del riesgo tumoral adjudicado por éstas puede implicar infraestadiar a un porcentaje de pacientes que realmente presentarán un riesgo histopatológico tumoral mayor al supuesto.
4. La biopsia selectiva del GC y su análisis mediante técnicas de ultraseccionamiento e IHQ ha evidenciado un aumento del 50% en la tasa de detección de metástasis ganglionares respecto al análisis de la linfadenectomía con técnicas de corte y tinción convencionales.
5. La linfadenectomía realizada fue innecesaria en el **88,9%** del total de casos de bajo y medio riesgo y, por tanto, podría haber sido evitada.
6. De no haber realizado GC y haber actuado según el procedimiento habitual, no realizando linfadenectomía en los casos de bajo riesgo, y analizando las linfadenectomías realizadas únicamente mediante técnicas de corte y tinción clásicas, el **66%** de los casos de metástasis

no habrían sido identificados y el **11,4%** de las pacientes habrían sido infraestadiadas.

7. En lo referente a seguridad, la técnica del GC se ha mostrado ventajosa respecto a la linfadenectomía en cuanto a frecuencia y severidad de complicaciones quirúrgicas, tanto precoces como tardías.
8. La técnica de inyección pericervical no refleja de forma directa la vía de drenaje paraaórtica. Sin embargo sí que permite mejorar su valoración de forma indirecta, seleccionando qué pacientes se beneficiarán realmente de una linfadenectomía en dicha región, que serían aquellos casos con ganglios pélvicos positivos, ya que hasta el 97% de los pacientes con afectación paraaórtica presentan metástasis pélvica acompañante.
9. La técnica del GC puede considerarse aprobada como alternativa a la recomendación actual de no realizar evaluación linfática en los casos de bajo riesgo, valorando el estado linfático de forma menos invasiva que mediante linfadenectomía. La incidencia de metástasis registrada en este grupo tanto en nuestro estudio (13,3%) como en la bibliografía (10-15%) puede considerarse demasiado elevada como para ser obviada.
10. En los casos de medio riesgo es demasiado pronto como para considerar validada la técnica del GC en alternativa a la linfadenectomía. Es necesario un tamaño muestral mayor para poder analizar la TFN real y la influencia de las diferentes variables sobre ella (obesidad, patología uterina previa, antecedentes quirúrgicos pélvicos, antecedentes obstétricos, etc).
11. Es recomendable realizar la técnica del GC de forma sistemática en los grupos de alto y medio riesgo a modo experimental, realizando posteriormente linfadenectomía, con el fin de precisar la valoración linfática, ya que el procedimiento facilita la identificación ganglionar durante la cirugía y aumenta la tasa de detección de metástasis gracias a la aplicación de técnicas de ultraestadiaje.

12. Existe tendencia a presentar metástasis linfática con mayor frecuencia en los tumores con IELV.

13. La TD de GC y la bilateralidad informada han sido menores de lo registrado en la bibliografía. Se requiere continuar ampliando el estudio con la finalidad de depurar la técnica y acumular la mayor experiencia posible. Dado que se trata de un tipo de patología relativamente poco frecuente, resulta necesaria la colaboración interhospitalaria con el objetivo de coordinar estudios multicéntricos que permitiesen obtener series mayores de las cuales se pudiesen obtener conclusiones de mayor peso.

BIBLIOGRAFÍA

- (1) Ferlay J, Soerjomataram I, Ervik M, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, Parkin DM, Forman D, Bray, F. GLO-BOCAN 2012 v1.0, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC.
- (2) www.cancer.gov
- (3) Siegel R, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics 2015. *CA Cancer J Clin* 2015; 65:5-2.
- (4) American Cancer Society: Cancer Facts and Figures 2014. Atlanta, Ga: American Cancer Society, 2014
- (5) Smith RA, Manassaram-Baptiste D, Brooks D, et al. Cancer screening in the United States, 2015: A Review of current American Cancer Society Guidelines and current issues in Cancer Screening. *CA Cancer J Clin* 2015; 65:30-54
- (6) Goldstein SR, Nachtigall M, Snyder JR, et al. Endometrial assessment by vaginal ultrasonography before endometrial cancer sampling in patient with postmenopausal bleeding. *Am J Obstet Gynecol* 1990; 163: 119
- (7) Karlsson B, Grandberg S, Wikland M, et al. Transvaginal ultrasonography of the endometrium in women with postmenopausal bleeding. A Nordic multicenter study. *Am J Obstet Gynecol* 1995; 172: 1488
- (8) Timmermans A, et al. Endometrial thickness measurement for detecting endometrial cancer in women with postmenopausal bleeding: as systematic review and meta-analysis. *Obstet Gynecol* 2010;116: 160-7
- (9) Smith-Bindman R, Weiss E, Feldstein V. How thick is too thick? When endometrial thickness should prompt biopsy in postmenopausal women without vaginal bleeding. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2004;24:558-65.
- (10) Dijkhuizen FP et al. The accuracy of endometrial sampling in the diagnosis of patients with endometrial carcinoma and hyperplasia: a meta-analysis. *Cancer* 2000; 89: 1765-72
- (11) Lee DO, Jung MH, Kim HY, et al. Prospective comparison of biopsy results from curettage and hysteroscopy in postmenopausal uterine bleeding. *J Obstet Gynaecol Res* 2011
- (12) Bokhman JV. Two pathogenetic types of endometrial carcinoma. *Gynecol Oncol* 1983; 15(1):10-7
- (13) Murali R, Soslow RS, Weigert A. Classification of endometrial carcinoma: more than two types. *Lancet Oncol* 2014; 15: e268-78.

- (14) The Cancer Genome Atlas Research Network. *Nature* 2013; 497(7447): 67-73
- (15) Pecorelli S. FIGO Committee on Gynecologic Oncology. Revised FIGO staging for carcinoma of the vulva, cervix and endometrium. *Int J Gynaecol Obstet* 2009; 105: 103-104.
- (16) Creutzberg CL, Van Putten WL, Koper PC, et al. Surgery and postoperative radiotherapy versus surgery alone for patients with stage-1 endometrial carcinoma: multicentre randomised trial. PORTEC study group. *Post Operative Radiation Therapy in Endometrial Carcinoma. Lancet* 2000; 355: 1404-11.
- (17) Creutzberg CL, Nout RA, Lybeert MLM, et al. Fifteenyear radiotherapy outcomes of the randomized PORTEC-1 trial for endometrial carcinoma. *Int J Radiation Oncology Biol Phys* 2011; 81:e631-e638
- (18) Keys HM, Roberts JA, Brunetto VI, et al. A phase III trial of surgery with or without adjunctive external pelvic radiation therapy in a intermediate risk endometrial adenocarcinoma: a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol* 2004; 92: 744-51.
- (19) Ahmed A, Zamba G, De Geest K, Lynch FC. The impact of surgery on survival of elderly women with endometrial cancer in the SEER program from 1992-2002. *Gynecol Oncol* 2008; 111: 35-40
- (20) Benedetti-Pan Ricci PL, Basile S, Salerno MG, et al. Secondary analyses from a randomized clinical trial: age as the key prognostic factor in endometrial carcinoma. *Am J Obstet Gynecol* 2014; 210: 363e1-10.
- (21) Vargas R, Rauh-Hain JA, Clemmer J, et al. Tumor size, depth of invasion and histologic grade as prognostic factors of lymph node involvement in endometrial cancer: A SEER analysis. *Gynecol Oncol* 2014;133:216-20.
- (22) 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: 11-18.
- (23) Kumar S, Mariani A, Bakkum-Gamez JN, et al. Risk factors that mitigate the role of paraaortic lymphadenectomy in uterine endometrioid cancer. *Gynecol Oncol* 2013; 130: 441-5.
- (24) Colombo N, Preti E, Landoni F, et al on behalf of the ESMO Guidelines working group. Endometrial Cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2013; 24 (Suppl 6): vi33.vi38.
- (25) Ballester M, Canlorbe G, Cortez A, et al. Histological and immunohistochemical profiles predict lymph node status in women with low-intermediate risk

endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 2013; 130: 457-62.

- (26) Bendifallah S, Canlorbe G, Raimond E, et al. A clue towards improving the European Society of Medical Oncology risk group classification in apparent early stage endometrial cancer? Impact of lymphovascular space invasion. *Br J Cancer* 2014; 110:2640-6.
- (27) Aristizabal O, Graesslin O, Barranger E, et al. A suggested modification to FIGO stage I endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 2014; 133: 192-6.
- (28) Creasman WT, Morrow CP, Bundy BN, et al. Surgical pathologic spread patterns of endometrial cancer: a Gynecologic Oncology Group study. *Cancer* 1987; 60(8Suppl): 2035-41
- (29) Chan JK, Loizzi V, Youssef M, et al. Significance of comprehensive surgical staging in non-invasive papillary serous carcinoma of the endometrium. *Gynecol Oncol* 2003; 90:181
- (30) Boruta DM, Gehrig PA, Fader AN, et al. Management of women with uterine papillary serous cancer. A Society of Gynecologic Oncology (SGO) review. *Gynecol Oncol* 2009; 115:142-53
- (31) Cornelison TL, Trimble EL, Kosary CL, et al. SEER data, corpus uteri cancer: treatment trends versus survival for FIGO stage II, 1988-1994. *Gynecol Oncol* 1999; 74(3): 350–355.
- (32) Watanabe Y, Satoy T, Nakai H, et al. Evaluation of parametrial spread in endometrial carcinoma. *Obstet Gynecol* 2010; 116:1027-34.
- (33) Katsoulakis E, Mattes MD, Rineer JM, et al. Contemporary analysis of pelvic and para-aortic metastasis in endometrial cancer using SEER registry. *Int J Gynecol Obstet* 2014
- (34) Walker JL, Piedmonte MR, Spirtos NM, et al. Recurrence and survival after random assignment to laparoscopy versus laparotomy for comprehensive surgical staging of uterine cancer: Gynecologic Oncology Group LAP2 study. *JCO* 2012; 30:695-700.
- (35) Holub Z, Jabor A, Bartos P, et al. Laparoscopic surgery for endometrial cancer: longterm results of a multicentric study. *Eur J Gynaecol Oncol* 2002; 23: 305
- (36) Gil-Moreno A, Diaz-Feijoo B, Morchon S, Xercavins J. Analysis of survival after laparoscopic assisted vaginal hysterectomy compared with the conventional abdominal approach for early-stage endometrial carcinoma: a review of the literature. *J Minim Invasive Gynecol* 2006, 13: 26
- (37) Shi G, Lu D, Liu Z, Liu D, Zhou X. Robotic assisted surgery for gynaecological cancer. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2012, Issue 1. Art. No.:

CD008640.

- (38) Vergote I, Kjorstad K, Abeler V, et al. A randomized trial of adjuvant progestagen in early endometrial cancer. *Cancer* 1989; 64 (5): 1011-6.
- (39) Ehrlich CE, Young PC, Stehman FB, et al. Steroid receptors and clinical outcome in patients with adenocarcinoma of the endometrium. *Am J Obstet Gynecol* 1988; 158: 796-807
- (40) Rendina GM, Donadio C, Fabri M, et al. Tamoxifen and medroxyprogesterone therapy for advanced endometrial carcinoma. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1984; 17: 285-91
- (41) Chattopadhyay S, Bryant A, Al Moundhri M, Galaal K. Surgery plus adjuvant radiotherapy versus surgery alone for stage II endometrial cancer. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2013, Issue 2. Art. No.: CD010353.
- (42) Kong A, Johnson N, Kitchener HC, Lawrie TA. Adjuvant radiotherapy for stage I endometrial cancer. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2012, Issue 4. Art. No.: CD003916.
- (43) Hogberg T, Signorelli M, de Oliveira CF, et al. Sequential adjuvant chemotherapy and radiotherapy in endometrial cancer results from two randomized studies. *Eur J Cancer* 2010;46(13):2422-31.
- (44) Irvin W, Andersen W, Taylor P, Rice L (2004). Minimizing the risk of neurologic injury in gynecologic surgery. *Obstet Gynecol*.103: 374-382.
- (45) Konno Y, Todo Y, Minobe S, Kato H, Okamoto K, Sudo S, Takeda M, Watari H, Kaneuchi M, Sakuragi N. A retrospective analysis of postoperative complications with or without para-aortic lymphadenectomy in endometrial cancer. *Int J Gynecol Cancer*. 2011 Feb;21(2):385-90
- (46) Hirano Y, Kubo K, Hirai Y, Okada S, Yamada K, Sawano S, et al. Preliminary experience with gadolinium-enhanced dynamic MR imaging for uterine neoplasms. *Radiographics*. 1992;12:243-56.
- (47) Hricak H, Rubinstein LV, Gherman GM, Karstaedt N. MR imaging evaluation of endometrial carcinoma: Results of an NCI cooperative study. *Radiology*. 1991;179:829-32.
- (48) Lien HH, Blomlie V, Tropé C, Kaern J, Abeler VM. Cancer of the endometrium: Value of MR imaging in determining depth of invasion into the myometrium. *AJR Am J Roentgenol*. 1991;157:1221-3.
- (49) Kim SH, Kim HD, Song YS, Kang SB, Lee HP. Detection of deep myometrial invasion in endometrial carcinoma: comparison of transvaginal ultrasound, CT, and MRI. *J Comput Assist Tomogr*. 1995; 19: 766-772

- (50) Antonsen SL, Jensen LN, Loft A, Berthelsen AK, Costa J, Tabor A, Qvist I, Hansen MR, Fisker R, Andersen ES, Sperling L, Nielsen AL, Asmussen J, Høgdall E, Fago-Olsen CL, Christensen IJ, Nedergaard L, Jochumsen K, Høgdall C. MRI, PET/CT and ultrasound in the preoperative staging of endometrial cancer a multicenter prospective comparative study. *Gynecol Oncol* 2013; 128: 300–308
- (51) Andreano A, Rechichi G, Rebora P, Sironi S, Valsecchi MG, Galimberti S. MR diffusion imaging for preoperative staging of myometrial invasion in patients with endometrial cancer: a systematic review and meta-analysis. *Eur Radiology* 2014; 24: 1327–1338.
- (52) Ballester M, Dubernard G, Rouzier R, Barranger E, Darai E. Use of the sentinel node procedure to stage endometrial cancer. *Ann Surg Oncol* May 2008;15 (5):1523–9.
- (53) Frumovitz M, Bodurka DC, Broaddus RR, Coleman RL, Sood AK, Gershenson DM, et al. Lymphatic mapping and sentinel node biopsy in women with high-risk endometrial cancer. *Gynecol Oncol* Jan 2007;104(1):100–3.
- (54) María Cuadra, Nagore Ceberio, María Rodríguez, José Luis Mendizabal, Javier Gorostiaga, Iñaki Lete. Tratamiento quirúrgico del cáncer de endometrio: ¿qué pasaría si no realizamos biopsia intraoperatoria? *Progresos en obstetricia y ginecología*. Diciembre 2015. Vol.58 Num. 10
- (55) Kumar S, Medeiros F, Dowdy S, et al. A prospective assessment of the reliability of frozen section to direct intraoperative decision making in endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 2012;127:525-31.
- (56) Frumovitz M, Slomovitz BM, Singh DK, et al. Frozen section analyses as predictors of lymphatic spread in patients with early-stage uterine cancer. *J Am Coll Surg* 2004;199: 388- 93.
- (57) Creasman WT, Odicino F, Maisonneuve P, Quinn MA, Beller U, Benedet JL, et al. Carcinoma of the corpus uteri. FIGO 26th Annual Report on the Results of Treatment in Gynecological Cancer. *Int J Gynaecol Obstet* Nov 2006;95(Suppl. 1): S105–43.
- (58) Mariani A, Webb MJ, Keeney GL, Aletti G, Podratz KC. Predictors of lymphatic failure in endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 2002;84:437e42
- (59) ASTEC study group, Kitchener H, Swart AM, Qian Q, et al. Efficacy of systematic pelvic lymphadenectomy in endometrial cancer (MRC ASTEC trial): a randomized study. *Lancet* 2009; 373:125–136.
- (60) Benedetti Panici P, Basile S, Maneschi F, Alberto Lissoni A, Signorelli M, Scambia G, et al. Systematic pelvic lymphadenectomy vs. no lymphadenectomy in early-stage

endometrial carcinoma: randomized clinical trial. *J Natl Cancer Inst* Dec 3 2008;100(23):1707–16.

- (61) Todo Y, Kato H, Kaneuchi M, et al. Survival effect of para- aortic lymphadenectomy in endometrial cancer (SEPAL study): a retrospective cohort analysis. *Lancet* 2010; 375: 1165-72.
- (62) Chan JK, Kapp DS, Cheung MK, et al. The impact of the absolute number and ratio of positive lymph nodes on survival of endometrioid uterine cancer patients. *Br J Cancer* 2007; 97: 605-11.
- (63) Chan JK, Wu H, Cheung HK, et al. The outcomes of 27,063 women with unstaged endometrioid uterine cancer. *Gynecol Oncol* 2007; 106: 282
- (64) Kilgore LC, Patridge EE, Alvarez RD, et al. Adenocarcinoma of the endometrium: survival comparisons of patients with and without pelvis node sampling. *Gynecol Oncol* 1995; 56(1): 29-33
- (65) Chan JK, Cheung MK, Huh WK, et al. Therapeutic role of lymph node resection in endometrioid corpus cancer: a study of 12,333 patients. *Cancer* 2006; 107: 1823
- (66) Havrilesky LJ, Cargun JM, Calingaert B, et al. Resection of lymph node metastases influences survival in stage III C endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 2005; 99: 689
- (67) Fujimoto T, Nanjyo H, Nakamura A, et al. Para-aortic lymphadenectomy may improve disease-related survival in patients with multi- positive pelvic lymph node stage IIIC endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 2007; 107: 253 1.2.
- (68) Cabanas R: An approach for the treatment of penile carcinoma. *Cancer* 1977, 39:456–466.
- (69) Lyman GH, Giuliano AE, Somerfield MR, Benson 3rd AB, Bodurka DC, Burstein HJ, et al., American Society of Clinical Oncology. American Society of Clinical Oncology guideline recommendations for sentinel lymph node biopsy in early-stage breast cancer. *J Clin Oncol*. 2005;23:7703---20.
- (70) Bernet L, Piñero A, Vidal-Sicart S, Cano R, Cordero JM, Giménez J, et al. Actualización del consenso sobre la biopsia del ganglio centinela en el cáncer de mama. Sociedad Española de Senología y patología mamaria. *Rev Senol Patol Mamar*. 2010;23:201---8.
- (71) Harbour R, Miller J, Scottish Intercollegiate Guidelines Network Grading Review Group. A new system for grading recommendations in evidence based guidelines. *BMJ*. 2001;323:334---6.

- (72) Julian TB, Land SR, Fourchotte V, Haile SR, Fisher ER, Mamounas EP, et al. Is sentinel node biopsy necessary in conservatively treated DCIS? *Ann Surg Oncol*. 2007;14:2202---8.
- (73) Sakr R, Barranger E, Antoine M, Prugnonle H, Daraï E, Uzan S. Ductal carcinoma in situ: Value of sentinel lymph node biopsy. *J Surg Oncol*. 2006;94:426---30.
- (74) Cody HS, van Zee KJ. Point: Sentinel lymph node biopsy is indicated for patients with DCIS. *J Natl Compr Canc Netw*. 2003;1:199---206.
- (75) Van la Parra RF, Ernst MF, Barneveld PC, Broekman JM, Rutten MJ, Bosscha K. The value of sentinel lymph node biopsy in ductal carcinoma in situ (DCIS) and DCIS with microinvasion of the breast. *Eur J Surg Oncol*. 2008;34:631---5.
- (76) Tang Y, Xu F, Tao K, Qian N, Toi M. Clinical applications of sentinel lymph node biopsy in ductal carcinoma in situ of the breast: A dilemma. *Tohoku J Exp Med*. 2011;224:1---5.
- (77) Ansink AC, Sie-Go DM, van der Velden J, Sijmons EA, de Barros Lopes A, Monaghan JM et al. Identification of sentinel lymph nodes in vulvar carcinoma patients with the aid of a patent blue V injection: a multicenter study. *Cancer*. 1999;86(4):652-6.
- (78) Brunner AH, Polterauer S, Tempfer C, Joura E, Reinthaller A, Horvat R, et al. The accuracy of intraoperative frozen section of the inguinal sentinel lymph node in vulvar cancer. *Anticancer Res*. 2008;28(6B):4091-4.
- (79) De Cicco C, Sideri M, Bartolomei M, Grana C, Cremonesi M, Fiorenza M, et al. Sentinel node biopsy in early vulvar cancer. *Br J Cancer*. 2000;82(2):295-9.
- (80) de Hullu JA, Hollema H, Piers DA, Verheijen RHM, van Diest PJ, Mourits MJE, et al. Sentinel lymph node procedure is highly accurate in squamous cell carcinoma of the vulva. *Journal of Clinical Oncology*. 2000;18(15):2811-6.
- (81) Hampl M, Hantschmann P, Michels W, Hillemanns P. Validation of the accuracy of the sentinel lymph node procedure in patients with vulvar cancer: results of a multicenter study in Germany. *Gynecol Oncol*. 2008;111(2):282-8.
- (82) Hauspy J, Beiner M, Harley I, Ehrlich L, Rasty G, Covens A. Sentinel lymph node in vulvar cancer. *Cancer*. 2007;110(5):1015-23. Bibliografía 47
- (83) Johann S, Klaeser B, Krause T, Mueller MD. Comparison of outcome and recurrence-free survival after sentinel lymph node biopsy and lymphadenectomy in vulvar cancer. *Gynecol Oncol*. 2008;110(3):324-8.
- (84) Levenback C, Coleman RL, Burke TW, Bodurka-Bevers D, Wolf JK, Gershenson DM. Intraoperative lymphatic mapping and sentinel node identification with blue dye in

patients with vulvar cancer. *Gynecol Oncol*. 2001;83(2):276-81.

- (85) Martinez-Palones JM, Perez-Benavente MA, Gil-Moreno A, Diaz-Feijoo B, Roca I, GarciaJimenez A, et al. Comparison of recurrence after vulvectomy and lymphadenectomy with and without sentinel node biopsy in early stage vulvar cancer. *Gynecol Oncol*. 2006;103(3):865-70.
- (86) Moore RG, DePasquale SE, Steinhoff MM, Gajewski W, Steller M, Noto R, et al. Sentinel node identification and the ability to detect metastatic tumor to inguinal lymph nodes in squamous cell cancer of the vulva. *Gynecol Oncol*. 2003;89(3):475-9.
- (87) Moore RG, Robison K, Brown AK, DiSilvestro P, Steinhoff M, Noto R, et al. Isolated sentinel lymph node dissection with conservative management in patients with squamous cell carcinoma of the vulva: a prospective trial. *Gynecol Oncol*. 2008;109(1):65-70.
- (88) Nyberg RH, Iivonen M, Parkkinen J, Kuoppala T, Maenpaa JU. Sentinel node and vulvar cancer: a series of 47 patients. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2007;86(5):615-9.
- (89) Puig-Tintore LM, Ordi J, Vidal-Sicart S, Lejarcegui JA, Torne A, Pahisa J, et al. Further data on the usefulness of sentinel lymph node identification and ultrastaging in vulvar squamous cell carcinoma. *Gynecol Oncol*. 2003;88(1):29-34.
- (90) Rob L, Robova H, Pluta M, Strnad P, Kacirek J, Skapa P, et al. Further data on sentinel lymph node mapping in vulvar cancer by blue dye and radiocolloid Tc99. *Int J Gynecol Cancer*. 2007;17(1):147-53.
- (91) Wydra D, Sawicki S, Wojtylak S, Bandurski T, Emerich J. Sentinel node identification in cervical cancer patients undergoing transperitoneal radical hysterectomy: a study of 100 cases. *Int J Gynecol Cancer* 2006;16: 649–54.
- (92) Kaufman G, Guth AA, Pachter HL, Roses DF. A cautionary tale: anaphylaxis to isosulfan blue dye after 12 years and 3339 cases of lymphatic mapping. *Am Surg* 2008;74:152–5.
- (93) Malur S, Krause N, Kohler C, Schneider A. Sentinel lymph node detection in patients with cervical cancer. *Gynecol Oncol* 2001;80:254–7.
- (94) Rob L, Charvat M, Robova H, Pluta M, Strnad P, Hrehorcak M, et al. Less radical fertility-sparing surgery than radical trachelectomy in early cervical cancer. *Int J Gynecol Cancer* 2007;17:304–10.
- (95) Frumovitz M, Coleman RL, Gayed IW, Ramirez PT, Wolf JK, Gershenson DM, et al. Usefulness of preoperative lymphoscintigraphy in patients who undergo radical

hysterectomy and pelvic lymphadenectomy for cervical cancer. *Am J Obstet Gynecol* 2006;194:1186–93. Discussion 1193–5.

- (96) Marnitz S, Kohler Ch, Bongardt S, Braig U, Hertel H, Schneider A. Topographic distribution of sentinel lymph nodes in patients with cervical cancer. *Gynecol Oncol* 2006;103(1):35–44.
- (97) Rob L, Charvat M, Robova H, Strnad P, Pluta M, Halaska M, et al. Sentinel lymph node identification (SLNI) in the management of conservative surgery in early cervical cancer: is it acceptable? *Gynecol Oncol* 2005;99:114–47 S.
- (98) Frumovitz M, Ramirez PT, Levenback ChF. Lymphatic mapping and sentinel lymph node detection in women with cervical cancer. *Gynecol Oncol* 2008. in press.
- (99) Hauspy J, Beiner M, Harley I, Ehrlich L, Rasty G, Covens A. Sentinel lymph nodes in early stage cervical cancer. *Gynecol Oncol* 2007;105:285–90.
- (100) Kushner DM, Connor JP, Wilson MA. Laparoscopic sentinel lymph node mapping for cervix cancer—A detailed evaluation and time analysis. *Gynecol Oncol* 2007;106: 507–51
- (101) Lande J, Torrenza B, Raijmakers P G.H.M. et al. Sentinel lymph node detection in early stage uterine cervix carcinoma: A systematic review. *Gynecol Oncol* 2007; 106: 604–613.
- (102) Bats AS, Clement D, Larousserie F, Lefre`re-Belda MA, Faraggi M, Froissart M, et al. Sentinel lymph node biopsy improves staging in early cervical cancer. *Gynecol Oncol* 2007;105:189–93.
- (103) Bats AS, Clement D, Larousserie F, Le Frere-Belda MA, Pierquet-Ghazzar N, Hignette C, et al. Does sentinel node biopsy improve the management of endometrial cancer? Data from 43 patients. *J Surg Oncol* Feb 1 2008;97(2):141–5.
- (104) Robert W. Holloway, Ricardo A. Molero Bravo, Joseph A. Rakowski, Jeffrey A. James, Corinne N. Jeppson, Susan B. Ingersoll, Sarfraz Ahmad. Detection of sentinel lymph nodes in patients with endometrial cancer undergoing robotic-assisted staging: A comparison of colorimetric and fluorescence imaging. *Gynecologic Oncology* 126 (2012) 25–29
- (105) Burke TW, Levenback C, Tornos C, Morris M, Wharton JT, Gershenson DM. Intraabdominal lymphatic mapping to direct selective pelvic and paraaortic lymphadenectomy in women with high-risk endometrial cancer: results of a pilot study. *Gynecol Oncol* Aug 1996;62(2):169–73.
- (106) Holub Z, Jabor A, Kliment L. Comparison of two procedures for sentinel lymph node detection in patients with endometrial cancer: a pilot study. *Eur J Gynaecol*

Oncol 2002;23: 53e7.

- (107) Gien LT, Kwon JS, Carey MS. Sentinel node mapping with isosulfan blue dye in endometrial cancer. *J Obstet Gynaecol Can Dec* 2005;27(12):1107–12.
- (108) Echt ML, Finan MA, Hoffman MS, Kline RC, Roberts WS, Fiorica JV. Detection of sentinel lymph nodes with lymphazurin in cervical, uterine, and vulvar malignancies. *South Med J* 1999;92:204e8
- (109) Lopes LA, Nicolau SM, Baracat FF, Baracat EC, Goncalves WJ, Santos HV, et al. Sentinel lymph node in endometrial cancer. *Int J Gynecol Cancer Sep-Oct* 2007;17(5): 1113–7.
- (110) Li B, Li XG, Wu LY, Zhang WH, Li SM, Min C, et al. A pilot study of sentinel lymph nodes identification in patients with endometrial cancer. *Bull Cancer Jan* 2007;94 (1):E1–4.
- (111) Altgassen C, Pagenstecher J, Hornung D, Diedrich K, Hornemann A. A new approach to label sentinel nodes in endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 2007;105:457e61
- (112) Pelosi E, Arena V, Baudino B, Bello M, Giusti M, Gargiulo T, et al. Preoperative lymphatic mapping and intraoperative sentinel lymph node detection in early stage endometrial cancer. *Nucl Med Commun Sep* 2003;24(9):971–5.
- (113) Delpech Y, Cortez A, Coutant C, et al. The sentinel node concept in endometrial cancer: histopathologic validation by serial sectioning and immunohistochemistry. *Ann Oncol* 2007; 18:1799–1803
- (114) Holub Z, Jabor A, Lukac J, Kliment L. Laparoscopic detection of sentinel lymph nodes using blue dye in women with cervical and endometrial cancer. *Med Sci Monit Oct* 2004;10(10):CR587–91.
- (115) Cordero García JM, et al. Estudio del ganglio centinela en el cáncer de endometrio en estadios iniciales: resultados preliminares. *Rev Esp Med Nucl.* 2012. doi:10.1016/j.remn.2011.11.005
- (116) Ballester M, Dubernard G, Lecuru F, Heitz D, Mathevet P, Marret H, et al. Detection rate and diagnostic accuracy of sentinel-node biopsy in early stage endometrial cancer: a prospective multicentre study (SENTI-ENDO). *Lancet Oncol May* 2011;12(5):469–76
- (117) Abu-Rustum NR, Khoury-Collado F, Pandit-Taskar N, Soslow RA, Dao F, Sonoda Y, et al. Sentinel lymph node mapping for grade 1 endometrial cancer: is it the answer to the surgical staging dilemma? *Gynecol Oncol May* 2009;113(2): 163–9.
- (118) Nadeem R. Abu-Rustum, Jacob D. Gomez, Kaled M. Alektiar, Robert A.

Soslow, Martee L. Hensley, Mario M. Leitao Jr., Ginger J. Gardner, Yukio Sonoda, Dennis S. Chi, Richard R. Barakat. The incidence of isolated paraaortic nodal metastasis in surgically staged endometrial cancer patients with negative pelvic lymph nodes. *Gynecologic oncology*. Volume 115, Issue 2. Pages 236-238

- (119) Niikura H, Okamura C, Utsunomiya H, Yoshinaga K, Akahira J, Ito K, et al. Sentinel lymph node detection in patients with endometrial cancer. *Gynecol Oncol* Feb 2004;92(2):669–74.
- (120) Maccauro M, Lucignani G, Aliberti G, Villano C, Castellani MR, Solima E, et al. Sentinel lymph node detection following the hysteroscopic peritumoural injection of 99mTc-labelled albumin nanocolloid in endometrial cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* May 2005;32(5):569–74.
- (121) Raspagliesi F, Ditto A, Kusamura S, Fontanelli R, Vecchione F, Maccauro M, et al. Hysteroscopic injection of tracers in sentinel node detection of endometrial cancer: a feasibility study. *Am J Obstet Gynecol* 2004;191:435e9
- (122) Fersis N, Gruber I, Relakis K, Friedrich M, Becker S, Wallwiener D, et al. Sentinel node identification and intraoperative lymphatic mapping. First results of a pilot study in patients with endometrial cancer. *Eur J Gynaecol Oncol* 2004;25(3):339–42.
- (123) Delaloye JF, Pampallona S, Chardonens E, Fiche M, Lehr HA, De Grandi P, et al. Intraoperative lymphatic mapping and sentinel node biopsy using hysteroscopy in patients with endometrial cancer. *Gynecol Oncol* Jul 2007;106(1):89–93.
- (124) Perrone AM, Casadio P, Formelli G, Levorato M, Ghi T, Costa S, et al. Cervical and hysteroscopic injection for identification of sentinel lymph node in endometrial cancer. *Gynecol Oncol* Oct 2008;111(1):62–7.
- (125) Baker VL, Adamson GD. Minimum intrauterine pressure required for uterine distention. *J Am Assoc Gynecol Laparosc* 1998;5:51–3
- (126) Ben-Arie, A., Tamir, S., Dubnik, S., Gemer, O., Ben Shushan, A., Dqani, R. et al, Does hysteroscopy affect prognosis in apparent early-stage endometrial cancer?. *Int J Gynecol Cancer*. 2008;18:813–819.
- (127) Eugenio Solima, Fabio Martinelli, Antonino Ditto, Marco Maccauro, Marialuisa Carcangiu, Luigi Mariani, Shigeki Kusamura, Rosanna Fontanelli, Barbara Grijuela, Francesco Raspagliesi. Diagnostic accuracy of sentinel node in endometrial cancer by using hysteroscopic injection of radiolabeled tracer. *Gynecologic Oncology* 126 (2012) 419–423.
- (128) Joyce N. Barlin, Fady Khoury-Collado, Christine H. Kim, Mario M. Leitao Jr., Dennis S. Chi, Yukio Sonoda, Kaled Alektiar, Deborah F. DeLair, Richard R. Barakat,

Nadeem R. Abu-Rustum. The importance of applying a sentinel lymph node mapping algorithm in endometrial cancer staging: Beyond removal of blue nodes. *Gynecologic oncology*. June 2012. Volume 2012, Issue 3, Pages 531-535.

- (129) Schwartz GF, Giuliano AE, Veronesi U and the Consensus Conference Committee. Proceedings of the consensus conference on the role of sentinel lymph node biopsy in carcinoma of the breast, April 19-22, 2001, Philadelphia, Pennsylvania. *Cancer* 2002; 94: 2542-2551.
- (130) Cote RJ, Peterson HF, Chaiwun B, Gelber RD, Goldhirsch A, Castiglione-Gertsch M, et al. Role of immunohistochemical detection of lymph-node metastases in management of breast cancer. International Breast Cancer Study Group. *Lancet* 1999;354:896e900
- (131) Gonzalez Bosquet J, Keeney GL, Mariani A, Webb MJ, Cliby WA. Cytokeratin staining of resected lymph nodes may improve the sensitivity of surgical staging for endometrial cancer. *Gynecol Oncol*. 2003;91:518–525.
- (132) Khoury-Collado F, Murray MP, Hensley ML, Sonoda Y, Alektiar KM, Levine DA, et al. Sentinel lymph node mapping for endometrial cancer improves the detection of metastatic disease to regional lymph nodes. *Gynecol Oncol* Aug 2011;122(2):251–4.
- (133) Bezu C, Coutant C, Ballester M, Feron JG, Rouzier R, Uzan S, Darai E. Ultrastaging of lymph node in uterine cancers. *J Exp Clin Cancer Res*. 2010;29:5.
- (134) Fishman A, Klein A, Zemer R, Zimlichman S, Bernheim J, Cohen I, et al. Detection of micrometastasis by cytokeratin-20 (reverse transcription polymerase chain reaction) in lymph nodes of patients with endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 2000;77:399e404
- (135) Yabushita H, Shimazu M, Yamada H, Sawaguchi K, Noguchi M, Nakanishi M, et al. Occult lymph node metastases detected by cytokeratin immunohistochemistry predict recurrence in node-negative endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 2001;80:139e44.
- (136) Sokbom Kang , Heon Jong Yoo, Jong Ha Hwang, Myong-Cheol Lim, Sang-Soo Seo, Sang-Yoon Park. Sentinel lymph node biopsy in endometrial cancer: Meta-analysis of 26 studies. *Gynecologic Oncology* 123 (2011) 522–527
- (137) Uterine Neoplasms. Version 2. 2015: NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology
- (138) Fady Khoury-Collado, Gretchen E. Glaser, Oliver Zivanovic, Yukio Sonoda, Douglas A. Levine, Dennis S. Chi, Mary L. Gemignani, Richard R. Barakat, Nadeem R. Abu-Rustum. Improving sentinel lymph node detection rates in endometrial cancer: How many cases are needed?. *Gynecologic Oncology* 115 (2009) 453–455

- (139) Bogani G, Dowdy SC, Cliby WA et al. Role of pelvic and para-aortic lymphadenectomy in endometrial cancer: Current evidence. *J Obstet Gynaecol Res* 2014; 40(2):301-11.
- (140) Cristina Perez-Sanchez, Eva Colas, Silvia Cabrera, Orlando Falcon, Angel Sanchez-del-Rio, Enrique Garcia, Luis Fernandez-de-Castillo, Juan Carlos Muruzabal, Elena Alvarez, Gabriel Fiol, Carmen Gonzalez, Rafael Torrejon, Eloy Moral, Miriam Campos, Manuel Repolles, Ramon Carreras, Jesus Jimenez-Lopez, Jordi Xercavins, Elena Aibar, Alvaro Perdones Montero, Eric Lalanne, Marta Palicio, Tamara Maes, Elisabet Rosell-Vives, Carlos Nieto, Alicia Ortega, Nuria Pedrola, Marta Llauro, Marina Rigau, Andreas Doll, Miguel Abal, Jordi Ponce*, Antonio Gil-Moreno*, Jaume Reventos* (*senior equal authors). Molecular diagnosis of endometrial cancer from uterine aspirates. *Int. J. Cancer* 2013; 133: 2383–2391.



