



**Universidad**  
Zaragoza

## Trabajo Fin de Grado

Ganglio Centinela en el Cáncer de Endometrio.  
Actualización.

*Sentinel Lymph Node Mapping in Endometrial  
Cancer. Updating.*

Autora

Laura Tello Arnas

Director

Dr. Fernando Roldán

Facultad de Medicina

Año 2020/2021

# ÍNDICE

RESUMEN .....	3
ABSTRACT .....	4
1. INTRODUCCIÓN .....	5
2. MATERIAL Y MÉTODOS .....	6
3. CÁNCER DE ENDOMETRIO.....	7
1.1 EPIDEMIOLOGÍA.....	7
1.2 FACTORES DE RIESGO.....	8
1.3 HISTOPATOLOGÍA .....	8
1.4 DIAGNÓSTICO, ESTUDIO PREOPERATORIO Y DE EXTENSIÓN .....	10
1.5 ESTADIFICACIÓN QUIRÚRGICA .....	11
1.6 TRATAMIENTO .....	12
2. VALORACIÓN DE LA INVASIÓN GANGLIONAR .....	13
2.1 DEBATE DE LA PRÁCTICA DE LA LINFADENECTOMÍA .....	14
3. GANGLIO CENTINELA EN EL CÁNCER ENDOMETRIAL.....	16
4. TÉCNICA DEL MAPEO DEL GÁNGLIO CENTINELA.....	19
4.1 LOCALIZACIÓN DE LA INYECCIÓN .....	19
4.2 TRAZADORES.....	21
4.3 USO DEL SPECT TAC Y DETECCIÓN INTRAOPERATORIA DEL GC.....	23
5. ULTRAESTADIFICACIÓN GANGLIO CENTINELA .....	23
5.1 ULTRAESTADIFICACIÓN HISTOLÓGICA E INMUNOHISTOQUÍMICA.....	24
5.2 ULTRAESTADIFICACIÓN MOLECULAR.....	27
5.3 SIGNIFICACIÓN PRONÓSTICA DE LAS METÁSTASIS DE BAJO VOLUMEN	29
6. ACTUALIZACIÓN: Estudio MULTicéntrico ambiespectivo de la biopsia del ganglio centinela (SENTinel lymph node biopsy) en cáncer de endometrio inicial .....	30
7. CONCLUSIONES .....	33
BIBLIOGRAFÍA .....	34

## RESUMEN

---

Este trabajo consiste en una revisión bibliográfica que pretende aportar la información más actualizada respecto al procedimiento del ganglio centinela en el cáncer de endometrio. La primera parte del trabajo se centra en explicar lo relativo al cáncer de endometrio; su repercusión actual en datos epidemiológicos, factores predisponentes, modo de presentación, así como técnicas de diagnóstico y tratamiento. Además, en este apartado se incluye su clasificación a nivel histopatológico y molecular, la cual nos sirve para orientar nuestro objetivo sobre los cánceres endometriales de tipo I de bajo riesgo de recidiva.

Se comenta la importancia de la valoración ganglionar en el cáncer de endometrio, por lo que, siguiendo las nuevas recomendaciones de la SEOM, nos enfocamos en la biopsia selectiva del ganglio centinela (BSGC) en el estudio de la valoración ganglionar en el cáncer endometrial de bajo riesgo relegando así a la linfadenectomía pélvica bilateral.

A partir de este punto explicamos detalladamente la finalidad del mapeo del ganglio centinela en este tipo de tumores, aportando la evidencia científica más reciente sobre su validación y sobre su modo de empleo. La parte final de este apartado se basa en describir la novedosa técnica de análisis de la muestra del ganglio centinela, denominada ultraestadificación, a nivel inmunohistoquímico y molecular. Se detallan nuevos conceptos como metástasis de bajo volumen, manifestándose la incertidumbre que éstas están suponiendo en cuanto a la necesidad de tratamiento y a su trascendencia pronóstica.

Para concluir el informe se incluye un estudio de investigación ambiespectivo y multicéntrico, que se está llevando a cabo por varios hospitales españoles, entre ellos el HCU Lozano Blesa, donde se exponen sus partes y objetivos principales. Finalmente, se exponen las conclusiones de la implementación del ganglio centinela en el cáncer de endometrio.

**Palabras clave:** cáncer de endometrio, biopsia selectiva del ganglio centinela, valoración ganglionar, ultraestadificación.

## ***ABSTRACT***

---

This project consists of a literature review that aims to provide the most up-to-date information regarding the sentinel node procedure in endometrial cancer. The first of the essay focuses on explaining what is related to endometrial cancer; its current repercussions in terms of epidemiological data, predisposing factors, mode of presentation, as well as diagnostic and treatment techniques. In addition, this section includes its histopathological and molecular classification, which serves to guide our objective on type I endometrial cancer with a low risk of recurrence.

The importance of lymph node evaluation in endometrial cancer is discussed and, following the new SEOM recommendations, we focus on the selective biopsy of sentinel lymph node (SLNB) in the study of lymph node assessment in low-risk cancers, thus relegating bilateral pelvic lymphadenectomy.

From this point onwards, we explain in detail the purpose of sentinel lymph node mapping in this type of tumors, providing the most recent scientific evidence on its validation and its mode of use. The final part of this section is based on describing the novel technique for analysing the sentinel node sample, known as ultrastaging, at the immunohistochemical and molecular level. New concepts such as low-volume metastases are detailed, and the uncertainty that these are causing in terms of the need for treatment and their prognostic significance is also discussed.

The report concludes with an ambispective and multicenter research study, which is being carried out by several Spanish hospitals, including the HCU Lozano Blesa, where its main parts and objectives are outlined. Finally, the conclusions of the implementation of the sentinel lymph node in endometrial cancer are presented.

***Key words:*** endometrial cancer, selective biopsy of sentinel lymph node, lymph node assessment, ultrastaging.

## 1. INTRODUCCIÓN

La creciente incidencia del cáncer de endometrio en estos últimos tiempos en el mundo occidental y la alta tasa de mortalidad de ello conlleva, están poniendo de manifiesto la importancia de un correcto diagnóstico precoz. En un afán de evitar tratamientos innecesarios en cánceres de endometrio de bajo riesgo, se hace crucial implementar un método diagnóstico que sea capaz de estadificar correctamente a las pacientes, concretamente en lo que concierne a la invasión linfática, por su significativo papel pronóstico.

Hasta hace unos años la técnica gold estándar en la evaluación ganglionar del cáncer de endometrio estadio I con baja probabilidad de recurrencia era la linfadenectomía pélvica bilateral; sin embargo, se demostró que dicho procedimiento no mejoraba la supervivencia en estas pacientes. Con el propósito de evitar linfadenectomías prescindibles y las comorbilidades derivadas surge la aplicación del mapeo del ganglio centinela, que como se venía haciendo en otros tumores, ha demostrado ser una alternativa precisa en la valoración de las metástasis linfáticas.

Desde su puesta en práctica, la técnica ha ido perfeccionándose poco a poco y se han ido demostrando las ventajas que nos puede aportar respecto a la linfadenectomía en pacientes de bajo riesgo, por lo que ya está incluida en las guías de práctica clínica como procedimiento rutinario. Una de los beneficios más destacables es que permite realizar la ultraestadificación, un estudio del ganglio mucho más riguroso tanto a nivel histológico como a nivel inmunohistoquímico, así como más novedoso a nivel molecular. Estos avances permiten precisar el nivel de estadiaje en el que se encuentra la paciente y constituyen la base de un correcto tratamiento; no obstante, sigue siendo un tema controvertido que abre camino a estudio posteriores.

El objetivo de este trabajo es demostrar mediante la recopilación de la evidencia científica más actual que la técnica del ganglio centinela es factible y ofrece una adecuada estimación de los ganglios linfáticos, centrándonos sobre todo en la ultraestadificación, un proceso que ya es considerado como elemento clave en la BSGC.

## 2. MATERIAL Y MÉTODOS

Respecto al modo de reunir la información de este trabajo, podemos diferenciar dos partes distintas. En la elaboración de la primera, aquella centrada en explicar todo lo relativo al cáncer de endometrio, destaca la búsqueda en páginas web de diversas instituciones tanto a nivel nacional, como **SEOM y SEGO**, como a nivel internacional **ESMO, cancer.org, NCCN guidelines** y **SEER cancer**. No obstante, la fuente principal de donde se ha extraído la mayoría de la literatura del trabajo ha sido en **PubMed**. En la primera parte, el término de búsqueda fue "**endometrial cancer**" obteniéndose miles de resultados, por lo que acotamos las fechas desde el año 2008 hasta la actualidad (2021) y fuimos sumando términos a la búsqueda como "**epidemiology**", "**risk factors**", "**classification**", "**diagnosis**" y "**treatment**". Sólo ha habido un artículo que ha excedido el intervalo de tiempo establecido, un artículo de 1978 de Creasman et al.

Por otro lado, "**sentinel lymph node endometrial cancer**" fue la terminología utilizada para comenzar la segunda parte del trabajo, con un total de 589 resultados desde 1996. En los 5 meses que llevamos de año se han publicado 50 artículos de este tema, demostrando ser así novedoso y de gran interés. Se ha intentado seleccionar las publicaciones más recientes en todo lo relacionado con la técnica de este procedimiento, especialmente a partir de 2017. Para delimitar la parte de la ultraestadificación se añadió al término anterior la palabra clave de "**ultrastaging**" arrojando 77 resultados, el más antiguo de 2003.

La información correspondiente al último subíndice fue facilitada por mi tutor del trabajo, el Dr. Roldán.

Todos los artículos manejados fueron en inglés. Para almacenar la bibliografía se ha utilizado la plataforma *Mendeley*.

### 3. CÁNCER DE ENDOMETRIO

#### 1.1 EPIDEMIOLOGÍA

El cáncer de endometrio representa la séptima causa más frecuente de cáncer a nivel mundial en la mujer, y es la segunda neoplasia ginecológica más común, sólo por detrás del cáncer de cérvix. En países desarrollados, encabeza ser la neoplasia más frecuente del tracto genital femenino, ocupando el segundo puesto de mortalidad tras el cáncer de ovario (1).

La incidencia global de esta neoplasia es de aproximadamente 350.000 casos/año y su tasa de mortalidad llega casi a 90.000 muertes/año. No obstante, en países occidentales, debido al estilo de vida, la tasa de incidencia es mucho mayor y con tendencia en aumento. En España, se diagnosticaron 6784 casos al año en 2018, objetivándose una mortalidad de 3.6 casos/100.000 mujeres/año.

El cáncer de endometrio afecta predominantemente a mujeres en edad menopáusica, teniendo su pico de incidencia máximo entre la sexta y séptima década; sin embargo, entre un 15-20% de los casos son diagnosticados antes (2). La edad media de las pacientes en el momento del diagnóstico es de 63-65 años, con más del 90% de los casos descubiertos en mujeres de más de 50 años. Si aparece en edades inferiores, estaría indicado descartar la presencia de alguna alteración genética predisponente, como el Síndrome de Lynch (3).

En cuanto a su pronóstico, en términos generales, la tasa de supervivencia a los 5 años del cáncer de endometrio a nivel mundial es de un 81% aproximadamente (4). Constituye el cáncer ginecológico con los mejores datos en cuanto a pronóstico, gracias a su alta tasa de curación en estadios precoces. En España, un 75-80% de los casos son diagnosticados en Estadio I, con una supervivencia del 90% a los 5 años. Conforme la enfermedad avanza, el estadiaje aumenta bien por la diseminación regional (afectación ganglionar) o por las metástasis a distancia, la tasa de supervivencia disminuye concretamente en un 68% y un 17% (1).

## 1.2 FACTORES DE RIESGO

En las últimas décadas, ha habido una ascendente cifra tanto en el número de diagnósticos como en el de muertes en relación al cáncer de endometrio. La longevidad de la población y los cambios en el estilo de vida tan destacados en los países occidentales, son factores asociados notoriamente a este incremento (5). Destacan como factores de riesgo (tabla 1):

Exposición a estrógenos exógenos
Riesgo familiar o genético (Lynch II) *
Tamoxifeno
Obesidad
Edad avanzada
Diabetes mellitus
Hipertensión arterial
Menopausia tardía
Síndrome de ovario poliquístico/ciclos anovulatorios
Nuliparidad
Historia de esterilidad
Menarquia temprana
Antecedente de cáncer de mama y/u ovario

**Tabla I:** Factores de riesgo asociados a la aparición de carcinoma de endometrio. \*El síndrome de Lynch tiene entre un 40-60% de probabilidades de desarrollar cáncer de endometrio, con mejor pronóstico que los esporádicos (6).

## 1.3 HISTOPATOLOGÍA

De acuerdo con la Organización Mundial de la Salud, el subtipo histológico más común de carcinoma de endometrio es el adenocarcinoma. Dentro de esta variedad, y por orden de frecuencia se encuentran:

- Carcinoma endometriode (75-80%): usual y sus variantes
- Adenocarcinoma seroso (<10%)
- Adenocarcinoma de células claras (4%)
- Adenocarcinoma mucinoso (1%)
- Carcinoma indiferenciado, tumores neuroendocrinos, adenocarcinoma mixto (compuesto por más de un tipo con al menos 10% de cada componente).



La *International Federation of Gynecology and Obstetric* (FIGO) clasifica a los adenocarcinomas endometrioides en tres grados de diferenciación en base a la atipia nuclear y a la arquitectura de la lesión (porcentaje de crecimiento sólido del tumor): grado 1 presenta  $\leq 5\%$  de crecimiento sólido tumoral no escamoso o no morulado (de bajo grado o bien diferenciado), grado 2 entre 6-50% de crecimiento sólido (de grado medio o moderadamente diferenciado), y grado 3 con  $\geq 50\%$  de componente tumoral sólido (de alto grado o pobremente diferenciado). Este parámetro le confiere al tumor un gran valor pronóstico, siendo más agresivo conforme disminuye el grado de diferenciación (7).

Existe también la clasificación que llevó a cabo Bokhman donde refleja la existencia de dos tipos de cáncer de endometrio (tabla 2) en base a las diferencias en el comportamiento clínico, inmunohistoquímica y a la genética molecular. Diferencia entre el tipo I o endometriode y el tipo II o no-endometriode.

<b>Características</b>	<b>TIPO I</b>	<b>TIPO II</b>
Distribución	80-90%	10-20%
Edad diagnóstica	<50 años	>50 años
Asociado a estrógenos	Si	No
Asociación con síndrome metabólico	Si	No
Endometrio subyacente	Hiperplasia	Atrofia
Lesión precursora	Hiperplasia compleja atípica o Neo endometrial intraepitelial	Carcinoma endometrial intraepitelial
Grado Tumoral	G1-G2-G3	Alto grado-Indiferenciado
Invasión miometrial	Superficial	Profunda
Expresión de receptores hormonales (E y P)	Alta (70-73%)	Baja (19-24%)
Potencial de diseminación ganglionar	Bajo	Alto
Pronóstico	Favorable	Desfavorable
Estadio al diagnóstico	Inicial (FIGO I-II)	Avanzado (FIGO III-IV)
Tipo histológico más frecuente	Endometriode	Seroso
Mutaciones asociadas	PTEN, Kras, inestabilidad microsátélites	P53, HER-neu

**Tabla 2:** Diferencias entre el cáncer de endometrio tipo I y tipo II según Bokhman (8).

Actualmente, los nuevos avances en el diagnóstico a nivel molecular permiten estadificar los tumores de forma más precisa con el fin de desarrollar innovadores vías de tratamiento,

así como proporcionar información acerca del pronóstico. En la práctica clínica se está empleando cada vez la nueva clasificación propuesta por *The Cancer Genome Atlas* (tabla 3). EL TCGA identifica en cuatro subgrupos moleculares a los cánceres de endometrio partiendo de las características genómicas que distinguen a los dos tipos en (de mejor a peor pronóstico): POLE (polimerasa- $\epsilon$ ) ultramutado, MSI (inestabilidad de microsatélites) hipermutado, bajo nivel de copias (CNL) y alto nivel de copias (CNH) (9).

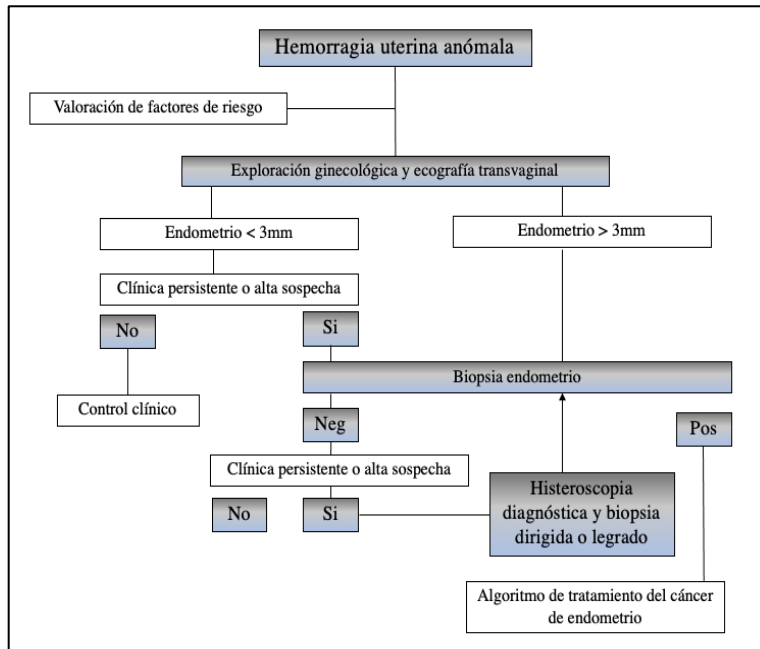
POLE/ultramutado (5-7%)	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Número de mutaciones muy elevado</li> <li>- Morfología endometriode</li> <li>- Disregulación de la vía de PIK3/AKT</li> <li>- Pronóstico excelente</li> </ul>
MSI/hipermutado (28-30%)	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Número de mutaciones alta</li> <li>- En su mayoría endometrioides</li> <li>- Mutación en algunos de los genes de reparación del DNA</li> <li>- Pronóstico intermedio</li> </ul>
CNL/Microsatellite estable (39%)	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Tumores con escasa variación del número de copias</li> <li>- Carga mutacional baja</li> <li>- Endometrioides o histologías mixtas</li> <li>- Pronóstico intermedio</li> </ul>
CNH/Serous-like (23-26%)	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Tumores con elevada variación del número de copias</li> <li>- Carga mutacional muy baja</li> <li>- Histologías: serosa, células claras, carcinosarcoma y algún endometriode.</li> <li>- Mal pronóstico</li> </ul>

**Tabla 3:** Clasificación molecular del cáncer de endometrio según el TCGA (10).

#### 1.4 DIAGNÓSTICO, ESTUDIO PREOPERATORIO Y DE EXTENSIÓN

El sangrado vaginal anormal es el síntoma de debut precoz que con más frecuencia aparece (70-90%) en el cáncer de endometrio. Se puede presentar como metrorragia en las mujeres posmenopáusicas o como hemorragia intermenstrual en las pacientes premenopáusicas (11). Otras de las manifestaciones que pueden aparecer, aunque son menos comunes, son el dolor pélvico, flujo vaginal alterado o secreción purulenta genital, sangrado y/o dolor al orinar, dispareunia, síndrome constitucional, etc.

El algoritmo diagnóstico (imagen 1) dicta que, si se observa un grosor endometrial superior a 3 mm en la ecografía transvaginal, estará indicado realizar una biopsia con dispositivo de aspiración tipo cánula de Cornier (12).



**Imagen 1:** Algoritmo diagnóstico del cáncer de endometrio (8)

En el estudio preoperatorio y de extensión, las pruebas incluidas tienen el objetivo de determinar la propagación de la enfermedad para adecuar la cirugía y las terapias adyuvantes. Cuando el tumor es de bajo riesgo y presenta una invasión del miometrio inferior al 50%, la ecografía abdominopélvica puede resultar suficiente para valorar la extensión tumoral. Sin embargo, ante tumores de riesgo intermedio o cuando haya sospecha de afectación local, la resonancia magnética pélvica (RNM) es la técnica más útil, sobre todo en el área paraaórtica (13).

Ante sospecha de enfermedad a distancia en cánceres de alto riesgo ha de realizarse una tomografía computerizada (TC) abdominopélvica. El marcador tumoral Ca 125 en suero tiene una aplicación controvertida a la hora del diagnóstico del cáncer endometrial, no obstante, se recomienda pedirlo para el seguimiento, tipo II histológico y para neoplasias avanzadas. Actualmente, se ha visto que el HE4 es superior al Ca125 (14) en la detección de recurrencias durante el seguimiento, sobre todo en tumores de alto riesgo con tendencia metastásica.

### 1.5 ESTADIFICACIÓN QUIRÚRGICA

La estadificación del cáncer de endometrio (tabla 4) es quirúrgica, y actualmente se recoge

en la versión 2009 de la Clasificación de la Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia (FIGO).

Estadio I	Tumor confinado al cuerpo del útero (a)
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 (a) (b)
Estadio III	Extensión local y/o regional del tumor (c)
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	Tumores 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
(a) Tanto G1, G2 como G3	
(b) La afectación glandular endocervical debe considerarse como estadio I y no como estadio II.	
(c) La citología positiva se debe informar de forma separada sin que modifique el estadio	

**Tabla 4:** Estadificación del cáncer de endometrio según la clasificación FIGO (15).

## 1.6 TRATAMIENTO

El tratamiento del cáncer de endometrio se ha basado principalmente en la cirugía, siguiendo los criterios de estadificación de la FIGO complementado con terapias adyuvantes apropiadas que persiguen el propósito de disminuir el grado de recurrencia y mejorar el pronóstico de acuerdo al estadiaje tumoral y a los resultados histopatológicos (16).

La Sociedad Europea de Oncología Médica (ESMO) incluyó en su guía de práctica clínica, el protocolo de tratamiento quirúrgico del cáncer de endometrio (tabla 5).

Estadio I	IA G1-G2	Histerectomía más salpingo-ooforectomía bilateral.
	IA G3	Histerectomía con salpingo-ooforectomía bilateral ± linfadenectomía pélvica y paraaórtica bilateral.

	IB G1-G3	Histerectomía con salpingo-ooforectomía bilateral ± linfadenectomía pélvica y paraaórtica bilateral.
Estadio II		Histerectomía radical* con salpingo-ooforectomía bilateral y linfadenectomía pélvica y paraaórtica bilateral.
Estadio III		Citorreducción quirúrgica máxima siempre que se tenga buen ``performance status``.
Estadio IV	IV A	Exenteración* pélvica anterior y posterior.
	IV B	Abordaje quirúrgico terapéutico con cirugía paliativa.
<p>*<u>Histerectomía radical</u>: resección de útero, cérvix, ambos ovarios y trompas de Falopio, parte superior de la vagina y ganglios linfáticos.  *<u>Exenteración pélvica</u>: resección en bloque de todo anteriormente nombrado junto con la extirpación de la vejiga y recto.</p>		

**Tabla 5:** Protocolo quirúrgico del tratamiento del CE elaborado por la ESMO (17)

La cirugía por vía laparoscópica, que se ha mostrado ventajosa en cuanto a complicaciones y tiempos de recuperación frente a la laparotomía (18).

## 2. VALORACIÓN DE LA INVASIÓN GANGLIONAR

La vía linfática es la forma más frecuente de metástasis en el cáncer de endometrio, principalmente a cadenas pélvicas y paraaórticas, por lo que su valoración es un paso imprescindible para conocer con exactitud cual es la estadificación de dicho cáncer, así como uno de los elementos más importantes para determinar el tratamiento y pronóstico de la enfermedad, en base a su recurrencia. El desconocimiento del nivel de afectación ganglionar podría conllevar una planificación inexacta del tratamiento (19), exponiendo a los pacientes tanto a adyuvancias incompletas como a sobre tratamientos.

La probabilidad que tienen los tumores de endometrio de metastatizar en vías linfáticas viene determinada por las características del propio tumor: subtipo histológico, grado tumoral e invasión en el miometrio (20). Así, en el grupo de bajo riesgo (Estadio IA con G1 o G2 de tipo endometriode) la afectación linfática ocurre infrecuentemente, entre un 6-7% (21). Mientras que en los grupos de riesgo intermedio (los casos de Estadio IA G3 y IB G1/G2), y sobre todo en los de alto riesgo (Estadio IB G3 o todos los del Estadio I de tipo no endometriode) la probabilidad de diseminación es aún mayor, siendo así la linfadenectomía total la técnica sistemática de elección (22) en estos pacientes tanto con fines estadificadores como terapéuticos.

Se debe de tener en cuenta además que son las cadenas ganglionares pélvicas las que primero suelen verse afectadas, y cuando es así, la probabilidad de que las cadenas paraaórticas lo estén es mayor. La afectación aislada de los ganglios paraaórticos es infrecuente, pero si aparece confiere al tumor un riesgo intermedio-alto en comparación con las metástasis pélvicas solamente (23).

En consecuencia, la supervivencia general del cáncer de endometrio variará. Así, en términos generales, cuando no haya diseminación linfática del tumor, la Supervivencia Libre de Recurrencia (SLR) a los 5 años será del 90% pero cuando sí que exista afectación en los ganglios pélvicos y paraaórticos, la SLR a los 5 años será del 75% y del 38% respectivamente (24).

## 2.1 DEBATE DE LA PRÁCTICA DE LA LINFADENECTOMÍA

Hasta hace un tiempo, la linfadenectomía pélvica bilateral (LPB) era la técnica Gold Standard en cualquier cáncer de endometrio (25). Sin embargo, dada la mínima tasa de metástasis ganglionares en cánceres de riesgo bajo y bajo-intermedio (asociándose así un buen pronóstico), se empezó a replantear el uso de la linfadenectomía en este tipo de pacientes.

Dicho conflicto no sólo fue motivado por la baja detección de invasión linfática si no porque las pacientes que se sometían a este procedimiento presentaban un gran aumento de morbi-mortalidad condicionando una peor calidad de vida.

La realización de una linfadenectomía pélvica no es un procedimiento inocuo, conlleva alta tasa de complicaciones, sobre todo cuando se trata de pacientes añosas, obesas y que asocian comorbilidades. La complicación que más comúnmente aparece y que más suele afectar a la calidad de vida de las pacientes es el linfedema postoperatorio (26).

Como consecuencia de la extracción de los ganglios linfáticos pélvicos y paraaórticos, se obstruye el drenaje de la linfa por lo que tiende a acumularse en las extremidades inferiores provocando una hinchazón crónica con reacción del tejido

fibrótico y graso. Su incidencia varía desde el 1.2% hasta el 47%, un amplio rango que se ha visto afectado en base a las características de la paciente (obesidad, síndrome metabólico, etc), del tumor (adenocarcinoma endometriode) y del número de ganglios extirpados (27).

Además, se debe considerar que existen diferencias entre practicar la linfadenectomía pélvica mediante laparotomía o laparoscopia, destacando en el primer tipo de intervención el aumento de los tiempos de estancia hospitalaria, la mayor probabilidad afectación nerviosa o lesión vascular, así como mayor pérdida sanguínea (28).

Recapitulando, el debate de ``linfadenectomía sí o no`` se argumentaba en:

- Omitir una linfadenectomía en pacientes de bajo riesgo evitando así los efectos secundarios, pero infravalorando el estadio de su enfermedad y en consecuencia el tratamiento.
- Realizar una linfadenectomía en pacientes de bajo riesgo que conllevaría un sobretreatmento, al ser innecesaria, y un aumento de la morbilidad postoperatoria.

Se realizaron dos estudios (ensayos clínicos aleatorizados en fase III) cuyos resultados fueron determinantes en cuanto a la polémica aplicación rutinaria de la LPB para carcinomas endometrial con clasificación FIGO estadio I.

En 2008, **Benedetti et al** (29) llevó a cabo un ensayo con 514 pacientes diagnosticadas de cáncer de endometrio en estadio I, a las que se aleatorizó para linfadenectomía vs no linfadenectomía y se les siguió durante 49 meses. En el grupo sometido a linfadenectomía pélvica bilateral se detectó un mayor número de pacientes con enfermedad diseminada extrauterina, un 13.3%; sin embargo, en términos de supervivencia global a los 5 años, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas (85.9% para el grupo de linfadenectomía y 90% para el grupo de omisión con  $p=0.68$ ). Finalmente, se concluyó que, aunque la LPB mejoraba el

estadio quirúrgico, no había una mejora de la supervivencia ni del período libre de enfermedad.

El **estudio ASTEC** (trial), realizado en 2009 y publicado por The Lancet, seleccionó a 1408 mujeres con cáncer endometrial y las aleatorizó bien a cirugía estándar sin linfadenectomía o a cirugía más linfadenectomía, siguiéndolas posteriormente durante 3 años. Los resultados obtenidos mostraron la no evidencia de beneficio en términos de supervivencia ni tiempo libre de recurrencia (30).

A pesar de ser cuestionados por errores en sus diseños, ambos estudios aportaron de forma consistente que la LBP no producía un aumento en la supervivencia, particularmente en aquellas diagnosticadas en estadios precoces. Sin embargo, la valoración ganglionar es un punto muy importante tanto en el estadiaje quirúrgico como en la planificación de la adyuvancia y en el pronóstico, por lo que omitirla pone en riesgo de infradiagnóstico a la paciente y su consecuente subtratamiento. Asociando también la gran morbilidad que produce este procedimiento, se decide buscar otros métodos que beneficien a estas pacientes en la detección de enfermedad linfática.

De esta necesidad se contempla la posible aplicación de la técnica del ganglio centinela en el cáncer de endometrio. Siguiendo el ejemplo de otro tipo de cánceres, como el melanoma cutáneo y el cáncer de mama en los que el ganglio centinela ya formaba parte de sus tratamientos, se quiso estudiar la aplicación de este procedimiento para cánceres de endometrio en estadio I.

### **3. GANGLIO CENTINELA EN EL CÁNCER ENDOMETRIAL**

El ganglio centinela se conoce como el primer ganglio linfático en el que disemina la enfermedad cancerígena desde el tumor inicial. Con el mapeo del ganglio centinela se pretende comprobar si existe o no infiltración de dicho ganglio, hecho fundamental a la hora del estadiaje, puesto que, si el ganglio se encuentra libre de enfermedad, podemos afirmar que el resto de cadenas linfáticas también lo estarán.



Esto significa que, cuando en el ganglio centinela no se confirme la presencia de metástasis, se puede obviar la realización de una linfadenectomía total, evitando todas las complicaciones que dicha práctica conlleva. Por el contrario, cuando se evidencie enfermedad tumoral en el ganglio centinela sí que es preciso la realización de la linfadenectomía completa junto con el tratamiento adyuvante adecuado (31).

Por tanto, la técnica del ganglio centinela ha surgido como una alternativa entre la realización de linfadenectomías totales y la omisión de éstas cuando se trata de pacientes con la enfermedad en estadios precoces (32) por su bajo riesgo de diseminación, evitándose una agresión quirúrgica innecesaria y su consecuente morbilidad postoperatoria.

Para poder aplicar la técnica del mapeo del ganglio centinela en sustitución de la linfadenectomía, el primero ha de contar con una alta tasa de detección de los ganglios centinela, una elevada sensibilidad de diagnóstico de invasión ganglionar asociado a un bajo nivel de falsos negativos.

Ya en 2008, el Memorial Sloan Kettering Cancer Centre (MSKCC) propuso la inclusión de la BSGC en la estadificación del cáncer de endometrio (33), lo que aumentó el interés de dicha técnica con la creación de multitud de estudios cuyos objetivos eran cerciorarse de que la técnica del ganglio centinela era una buena alternativa a la linfadenectomía es estadios precoces de CE.

Conocido como **SENTI-ENDO** (34) y publicado por The Lancet en 2011, fue el primer estudio de cohortes multi-céntrico de carácter prospectivo que se realizó. Participaron 133 mujeres, escogidas de 9 hospitales diferentes de Francia, diagnosticadas en estadio I o II FIGO con independencia del grado histológico, en las que se empleó inyección cervical de tecnecio con azul de metileno y posteriormente cirugía (laparotomía o laparoscopia). El objetivo del estudio era estimar el valor predictivo negativo del mapeo del ganglio centinela y su tasa de detección global. Los resultados arrojaron una tasa de detección total de 89% y 5% paraaórtica, una sensibilidad de 84% y finalmente un valor predictivo negativo de 97% (hubo 3 pacientes con resultado falso negativo). Se concluyó que los valores alcanzados eran

lo suficientemente consistentes como para considerar el mapeo del ganglio centinela una opción ante la linfadenectomía en cánceres endometriales de bajo e intermedio riesgo.

El **estudio FIRES** (35), un ensayo prospectivo multi-céntrico llevó a cabo de forma sistemática un mapeo del ganglio centinela en pacientes diagnosticadas de cáncer endometrial en estadio FIGO I (sin tener en cuenta la histología), y posteriormente una linfadenectomía pélvica con o sin paraaórtica asociada. Pretendía demostrar la sensibilidad de detección de invasión linfática del GC, la cual resultó ser de un 97,2 % con un 3 % de falsos positivos. Destacó un valor predictivo negativo de 99,6 %. Los resultados mostraron una equivalencia entre la práctica del mapeo del ganglio centinela y la linfadenectomía en estadios precoces, reforzándose incluso por la capacidad de detección de ganglios en lugares inusuales, que hubieran pasado desapercibidos al estar localizados fuera de los márgenes de la linfadenectomía.

Además de estos dos grandes ensayos clínicos multi-céntricos, se han venido publicando a lo largo de estos últimos años diversas revisiones sistemáticas que apoyaban firmemente la certeza diagnóstica del mapeo del ganglio centinela. De entre esta literatura destacamos los artículos más recientes, como es el metaanálisis llevado a cabo por **Lin et al.** (36) en el que incluyeron un total de 2236 mujeres con cáncer de endometrio procedentes de 44 ensayos clínicos diferentes en los que se estudiaba la aplicación del ganglio centinela. Estimaron una tasa de detección global de 83%, y una tasa de detección bilateral de 56% con una sensibilidad de 91%. Demostraron también que el uso de verde indocianina en la inyección cervical y el empleo de cirugía robótica aumentaba el índice de detección a un 93% y un 86% respectivamente.

El metaanálisis publicado por **Bodurtha Smith et al.** constaba de 55 estudios, que incluían un total de 4915 mujeres, sobre la técnica del ganglio centinela. Los datos procesados reportaron una tasa de detección unilateral de 81%, de detección bilateral 50%, un 17% de detección de metástasis paraaórticas y una sensibilidad de 96% (37).

Los autores de sendos artículos concordaban en que existe la evidencia adecuada para considerar al mapeo del ganglio centinela como una técnica factible y precisa a la hora de detectar diseminación linfática en el cáncer de endometrio, y por tanto una buena alternativa en el reemplazo de la linfadenectomía para la estadificación de mujeres con riesgo bajo e intermedio.

Finalmente, tras esta última década de investigación, fue la NCCN en su última actualización la que introdujo de forma oficial los principios de aplicación de la biopsia selectiva del ganglio centinela (24).

#### **4. TÉCNICA DEL MAPEO DEL GÁNGLIO CENTINELA**

A grandes rasgos, la técnica del mapeo del ganglio centinela en el cáncer de endometrio consta de una serie de pasos consecutivos, abarcando desde la inyección con un trazador o un agente inmunofluorescente en una zona próxima al tumor primario, para que desde ahí drene por el sistema linfático y consiga marcar a los primeros ganglios de la cadena linfática, ganglios centinela propiamente dichos. En comparación con otras aplicaciones del ganglio centinela en otros tumores, el útero es un órgano que presenta dos salidas de drenaje linfático, una a cada lado de la línea media, por lo que se hace necesario encontrar el ganglio centinela de cada margen.

Una vez estos ganglios se tiñen, pueden ser reconocibles por el cirujano que realiza su extirpación e intraoperatoriamente se mandan a analizar (38). Basándose en los resultados obtenidos de dicho estudio anatómico-patológico y molecular, así como en otra serie de factores (grado de diferenciación, clasificación FIGO...) se tomará la decisión de tratamiento.

##### **4.1 LOCALIZACIÓN DE LA INYECCIÓN**

Las vías de drenaje linfático del endometrio son complejas, en parte porque es un órgano que drena bilateralmente. Se han descrito dos principales trayectos de drenaje (39): el primero, y más importante corresponde a la vía Paracervical Superior; en ella, los linfáticos pasan ventrales a los vasos uterinos y a la Arteria Ilíaca Interna antes de entrar en los ganglios proximales del espacio obturador (en la bifurcación de la Arteria Ilíaca Interna con la Externa) o en la parte medial de la Arteria Ilíaca Externa.

La vía Paracervical Inferior es el otro camino que sigue el drenaje, que cruza cefálicamente (no lateral) y en un plano profundo al canal ureteral hasta dirigirse a la zona pre-sacra. Además, se conoce que existe una vía de drenaje que comunica directamente con los ganglios para-aórticos a través del Ligamento Infundíbulo Pélvico.

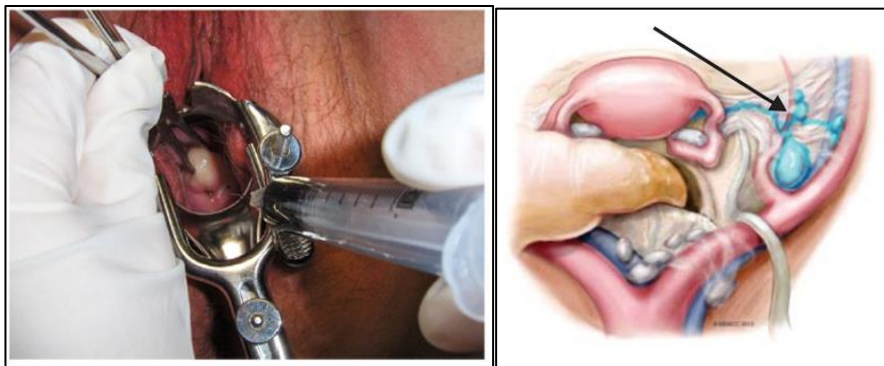
La elección del lugar de inyección del trazador supuso otra de las cuestiones estudiada para conseguir que la aplicación del ganglio centinela fuese lo más efectiva posible. Las opciones incluían la vía cervical, en el cuerpo uterino (miometrial o subserosa) durante la cirugía o mediante histeroscopia en la zona periférica al tumor (40).

En un estudio realizado por **Geppert B et al.** (41) en 2017, se observó que la inyección cervical tenía una tasa global de detección del ganglio centinela del 100% en comparación con la inyección del cuerpo uterino que fue del 93%. La detección bilateral fue del 98% tras la inyección cervical y del 80% tras la uterina. Además, demostró mayor afectación de ganglios en la región Paracervical superior (imagen 2) que la inyección miometrial.

Gracias al mayor éxito de tasa de detección de la inyección cervical que, asociado a la facilidad y reproductibilidad de esta técnica, hacen que sea la de elección para la valoración ganglionar. No obstante, el principal inconveniente de la inyección cervical es su baja tasa de detección de metástasis en el área paraaórtica. Se ha propuesto una alternativa a la inyección cervical superficial, y es la realización de una inyección más profunda (1-2 cm) que podría aumentar la tasa de detección paraaórtica si se usan en combinación (42).

Existen varias opciones a la hora de proceder a la inyección cervical, pero la más común es la inyección a las 3 y 9 horas (imagen 2). Se combinan dos punciones, una superficial (1-5 mm) y una profunda (1-2 cm). Entre las ventajas que presenta el

cérvix uterino son su fácil acceso y su baja probabilidad de distorsión en las pacientes con variaciones anatómicas (bien miomas u otros crecimientos tumorales).



**Imagen 2:** Inyección cervical para el mapeo del ganglio centinela y localización más común de ganglios centinela tras la inyección cervical (región Paracervical superior) (24).

Por otro lado, la inyección mediante histeroscopia podría considerarse como la “técnica perfecta” ya que tiene la misma precisión que la inyección cervical, pero detecta mejor la diseminación ganglionar del área paraaórtica (27-30% vs 7-20%) (43). Esto podría deberse a que al inyectar el trazador próximo al tumor, reproduciría con mayor fiabilidad el drenaje linfático (concretamente el paraaórtico). A pesar de esta ventaja, no es la técnica que se ha instaurado en la práctica clínica pues conlleva mayor curva de aprendizaje (44) por los cirujanos por la dificultad de la técnica y por ello doble tiempo quirúrgico.

#### 4.2 TRAZADORES

Para la identificación del ganglio centinela se han descrito diferentes métodos de tinción tales como el tinte azul (azul de metileno, azul de isosulfarón y azul patente), el tecnecio radioactivo (Tc99) y más recientemente, el agente fluorescente verde de indocianina (ICG) (45).

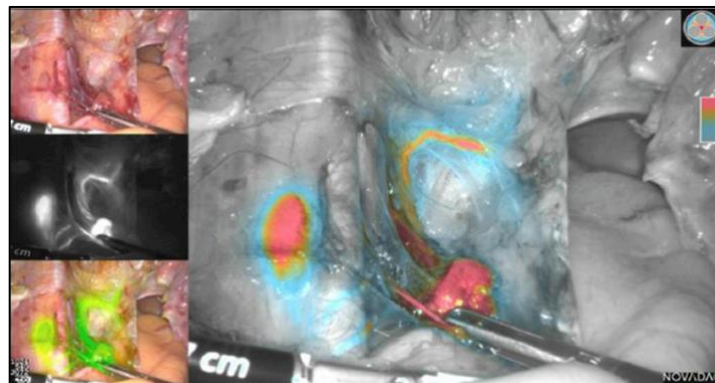
El Tc99 es un isótopo radiocoloide que, tras inyectarse, detecta mediante técnicas de imagen nuclear las radiaciones gamma emitidas desde áreas de señal “calientes” intraoperatorias. Suele administrarse sinérgicamente con otros tintes, principalmente con ICB para optimizar la detección (46), y así permitir a los cirujanos poder disecar esa área y extraer los ganglios marcados. En la práctica se debe inyectar por vía cervical 1 día antes de la cirugía en una cantidad de 2.0 a 4.0 mCi.

El agente inmunofluorescente verde de Indocianina (ICG) emite señal fluorescente desde los tejidos donde se inyecta. Para obtener el marcaje más preciso de los ganglios centinela se recomienda diluir de 0.5 mg/ml a 1.25 mg/dl en 2-4 ml de agua estéril en el momento de la cirugía que, tras inyectarlo por vía cervical, permitirá la detección óptima de éstos a los 15 y 60 minutos (imagen 3), siendo una visualización casi a tiempo real (47).

Entre las ventajas que presenta el ICB destacan: el aumento de la detección bilateral (48), el incremento de la detección de ganglios paraaórticos (42) y que detecta el primer ganglio, o sea, el verdadero ganglio centinela aportando así un verdadero mapeo ganglionar.

La combinación de tecnecio 99 con el verde de indocianina es la técnica que mayor tasa de detección bilateral presenta en comparación con la combinación de Tc99 y azul de metileno (69% vs 41%  $p=0.012$ ) (49). Además de ser un procedimiento seguro y reproducible en la BSGC, ha conseguido aumentar la tasa de detección de *“empty node packets”* o lo que es lo mismo, ganglios sin afectación metastásica, así como definir mejor anatómicamente la localización de los ganglios centinela en el cáncer de endometrio.

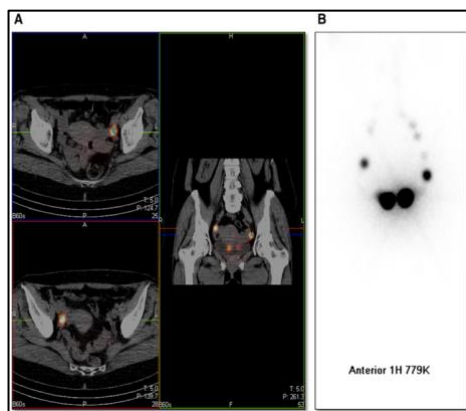
Actualmente, se recomienda el uso del trazador ICG como primera elección, solo o junto con Tecnecio 99, si el hospital dispone de un servicio de medicina nuclear accesible. Si no fuera posible, se puede optar por la opción dual de azul de metileno y Tecnecio 99 (39).



**Imagen 3:** Ganglio centinela pélvico izquierdo visualizado tras una inyección cervical con ICG. Se aprecia la vía linfática, el ganglio centinela y ganglios afectados secundarios (46). El modo Novodaq permite ver al cirujano la imagen en modalidades distintas.

### 4.3 USO DEL SPECT TAC Y DETECCIÓN INTRAOPERATORIA DEL GC

Previamente a la cirugía, la prueba de imagen con la que se localiza el ganglio centinela, si se ha utilizado el radioisótopo Tc99, es el SPETC TAC (Tomografía Computada por Emisión de Foto Simple- TAC). Consiste en una cámara, que capta a los rayos gamma que emiten los isótopos radiactivos, y que gira 360° en torno a la paciente consiguiendo obtener una imagen reconstruida tridimensional de la localización de los ganglios centinela (imagen 4). No obstante, para aumentar la precisión de la situación de estos ganglios, dentro del quirófano se lleva a cabo un rastreo con una sonda de radiación gamma dando una imagen a tiempo real (50). Serán resecaos y analizados aquellos ganglios que tengan la mayor actividad gamma en el área donde se ha hecho la linfogammagrafía, además de todos los que posean una actividad significativa superior al 10% de la cifra máxima detectada en el GC previo.



**Imagen 4:** SPECT/TC y linfogammagrafía mismo paciente, detectando ganglios obturadores e iliacos externos (51).

## 5. ULTRAESTADIFICACIÓN GANGLIO CENTINELA

Los ganglios sospechosos que han sido removidos durante la cirugía deben de ser analizados con la finalidad de comprobar si existe en ellos diseminación metastásica del tumor primario. Gracias a la técnica del ganglio centinela se permite que, con la obtención de una menor muestra de ganglios (máximo 4 ganglios), éstos puedan ser examinados más exhaustivamente (52).

El método estándar de la valoración de los ganglios linfáticos extraídos en la linfadenectomía (según el protocolo de estadificación quirúrgica) consiste en la evaluación intraoperatoria con hematoxilina-eosina de la muestra ganglionar tomada en fresco y cortada por congelación perpendicularmente al eje longitudinal con un grosor de 2 mm entre intervalos y sin sobrepasar 4 secciones de tejido por bloque. Las ventajas que presenta esta técnica es la confirmación de que el tejido ganglionar está o no afectado en el momento que se está llevando a cabo la cirugía, y por tanto dar la oportunidad al cirujano de poder ampliar la linfadenectomía en el caso de que el resultado fuera positivo. No obstante, la calidad de la preparación del corte por congelación puede afectar a ciertos aspectos de la arquitectura y citología del tejido seccionado causados por artefactos (53), que a su vez imposibilitarían una ultraestadificación del ganglio linfático si el resultado inicialmente hubiera sido negativo.

En muchos cánceres de endometrio, la invasión metastásica de los ganglios linfáticos es la única forma de presentación de enfermedad extrauterina, por ello se hace necesario hacer un análisis mucho más preciso de esta localización. Así mismo surge el método del ultraestadificación del ganglio centinela, que conforma una parte integral de esta técnica. Su indicación principal es realizarla en aquellos GC que por el análisis estándar han resultado negativos (54) (imagen 5).

### 5.1 ULTRAESTADIFICACIÓN HISTOLÓGICA E INMUNOHISTOQUÍMICA

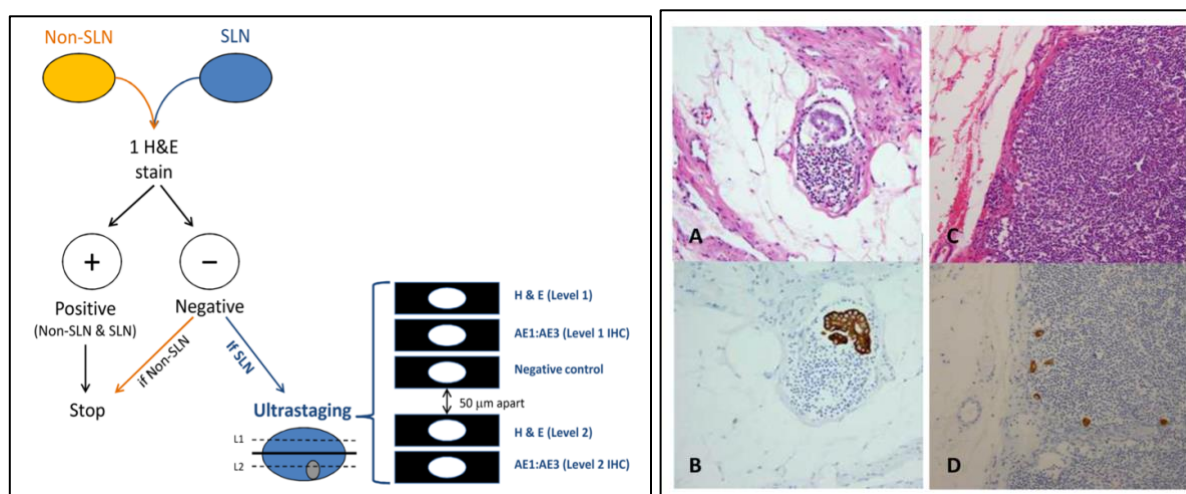
Para llevar a cabo el proceso de ultraestadificación histológica e IHQ se precisa de un corte múltiple de 200  $\mu\text{m}$  intervalos del GC, el cual previamente ha sido sometido a formol e incluido en un bloque de parafina. A su vez, cada uno de esos intervalos es seccionado en 50  $\mu\text{m}$  y teñido tanto con H&E como con anticitoqueratina AE1-AE3 (55) para hacer el examen inmunohistoquímico. La ventaja que presenta la ultraestadificación es la mayor sensibilidad y precisión en detección de metástasis de bajo volumen (‘‘low volume disease’’ [LVD]), no identificables por el procedimiento rutinario de H&E. En el cáncer de endometrio, la linfadenectomía total detectaba sobre un 40% de pacientes con enfermedad residual metastásica ganglionar, donde más de la mitad pertenecían al grupo de LVD detectadas por el ultraestadiaje del ganglio centinela (53).



El diagnóstico de metástasis de bajo volumen incluye a los conceptos de micrometástasis (MM) y de células tumorales aisladas (ITC) basándose en los criterios de la AJCC del cáncer de mama.

- Macrometástasis: definida como presencia de células tumorales  $>2.0$  mm.
- Micrometástasis (MM): definida como foco metastásico de entre 0.2 y 2 mm.
- Células tumorales aisladas (ITC): definida como presencia de tumor metastásico en forma de grupo microscópico o células sueltas de un tamaño  $\leq 0.2$  mm.

Sin embargo, los ganglios centinela que contienen solo células positivas en citoqueratina (CKPC) son considerados como negativos (56), o sea, no indican enfermedad metastásica y no se incluyen dentro de las metástasis de bajo volumen.



**Imagen 5.** Izquierda: Algoritmo de US del MSKCC para los ganglios centinela (56). Derecha: LVD diagnosticadas mediante US con IHQ. Comparación de MM en H&E (A) con MM vistas con IHQ (B). Comparación de ITCs vistas con H&E con ITCs en IHQ (56).

La adopción de ultraestadificación en el ganglio centinela ha permitido mejorar la validez de la propia técnica gracias a la mayor detección de metástasis de bajo volumen (imagen 5), donde la IHQ ha representado un papel fundamental ya que se han detectado adicionalmente un mayor porcentaje de GC metastásicos.

En 2013, un estudio realizado en el MSKCC demostró que de los 64 (12,6%) de los 508 pacientes con cáncer de endometrio que obtuvieron positividad en los GC, sólo 35 (6,9%)

fueron diagnosticados con el protocolo H&E, mientras que el ultraestadiaje determinó 23 pacientes más (4,5%) con micrometástasis que habían pasado desapercibidas por la primera técnica (57).

**Blakely et al.** (58) en un estudio de 100 pacientes diagnosticados de cáncer de endometrio, de los cuales 86 presentaban BSGC positivo, hubo 2 ganglios centinela de 2 pacientes que gracias a la ultraestadificación pudieron detectar LVD (1 con células tumorales aisladas y 1 con Micrometástasis), no habiendo sido identificadas por el análisis histológico de H&E.

El estudio de cohortes realizado por **Kennard et al.** tenía como objetivo analizar la relación entre el tumor endometrial primario (estratificado según bajo, intermedio y alto riesgo) y las metástasis ganglionares. Los ganglios fueron analizados según el protocolo de ultraestadiaje. De los 89 GC biopsiados con resultado positivo en los tres grupos de riesgo, 36 de ellos (40.4%) presentaba ITCs. H&E sólo consiguió diagnosticar ITCs en 2 de ellos (3,3%), mientras que la técnica combinada H&E con IHQ o IHQ logró determinar el resto de células tumorales aisladas (59).

En un reciente estudio retrospectivo elaborado por **Bellaminutti et al.** se pretendía comparar la evaluación intraoperatoria del corte por congelación (FS) con la del corte permanente (PS). Todos los pacientes fueron sometidos a FS con posterior ultraestidificación por PS. La primera técnica diagnosticó metástasis ganglionares en 4 pacientes con GC positivo, mientras que la técnica PS arrojó un resultado de 8 casos de metástasis (2 casos de macrometástasis, 2 pacientes con MM, 3 con ITC y finalmente 1 paciente con MM e ITC simultáneas) (38). Además, tras la realización de la linfadenectomía pélvica-paraaórtica y su ulterior análisis, se observó que la PS detectaba mejor las metástasis en ganglios paraaórticos que la FS (38), la cual no logró identificar 4 casos metastásicos en esta cadena ganglionar.

Respecto a las metástasis aisladas en cadenas ganglionares paraaórticas, aunque la aplicación de BSGC con inyección cervical permita identificar mejor la invasión tumoral paraaórtica, todavía existe riesgo de que se infraestimen, puesto que la punción cervical no

asegura un mapeo correcto de esta área. Es por ello que la ultraestadificación permite identificar hasta en un 30% más las LVD en ganglios pélvicos con afectación aislada paraaórtica (60) con una evaluación previa con H&E presumiblemente negativa.

## 5.2 ULTRAESTADIFICACIÓN MOLECULAR

A pesar de que la ultraestadificación citológica e inmunohistoquímica ha permitido aumentar entre un 15-20% la ratio de detección de metástasis ganglionares, esta técnica resulta onerosa por el tiempo que conlleva realizarla no haciéndola práctica a la hora de arrojar un diagnóstico rápido intraoperatorio. En busca de otros procedimientos más rápidos surgen técnicas de biología molecular, entre ellas el OSNA, técnica ya aplicada en el cáncer de mama y que busca abrirse futuro en el cáncer de endometrio.

El método **OSNA** (One Step Nucleic Acid Amplification) consiste en detectar la citoqueratina 19 (CK19) del mRNA presente en los nódulos linfáticos que estuvieran afectados de enfermedad tumoral diseminada. Se cuantifica el número de copias de mRNA presente a través de una amplificación isotérmica mediada por una transcriptasa inversa (RT-LAMP) (61). La CK19 es un filamento que forma parte del citoesqueleto de las células epiteliales y de células de estirpe tumoral, así como en sus metástasis, por lo que debe de estar ausente en los ganglios linfáticos. Todo el ganglio es procesado, no solo ciertos cortes del mismo, y sometido al ensayo OSNA. El cirujano puede tener el resultado a su disposición en 20 o 30 minutos, convirtiéndola en la técnica de elección de análisis del GC durante la cirugía.

El punto de corte de copias de mRNA empleado para definir la invasión ganglionar se establece en base al del cáncer de mama. Así, <160 copias de CK19 mRNA se considera negativo, entre 160 y 249 células tumorales aisladas, entre 250-5000 micrometástasis y >5000 macrometástasis (61).

En 2016, un estudio llevado a cabo en el Hospital Universitario La Paz quiso evaluar la eficacia del uso de OSNA en el diagnóstico del GC contrastado con la del análisis por ultraestadificación. La sensibilidad y especificidad del OSNA fueron de 100% y 87.6% con

una precisión diagnóstica del 88.3% (62). Basándose en estos datos, concluyeron que esta nueva técnica constituía una nueva herramienta diagnóstica en el cáncer de endometrio.

**Fanfani et al.** (63) publicaron en 2018 un estudio con el objetivo de comparar la tasa de detección de metástasis ganglionares entre la técnica OSNA y el análisis por ultraestadificación (H&E + IHQ) en un total de 40 pacientes diagnosticadas de EC estadio I FIGO. Los resultados mostraron una sensibilidad y especificidad del método OSNA del 87.5% y del 100%, con un VPP y VPN de 100% y 99% respectivamente, así como una precisión diagnóstica del 99%. En cambio, la S y E de la ultraestadificación fueron de 50% y 94.4%, con VPP de 14.3% y VPN de 99% con una precisión del 93.6%.

Otro estudio de cohortes retrospectivo publicado por el mismo autor en 2020, determinó que encontraron diferencias estadísticamente significativas en cuanto a la capacidad de detectar micrometástasis entre OSNA y US (6.3 vs 4.1%). No obstante, hubo una mayor identificación de macrometástasis en el grupo de US (5.1% vs 2.4%). Concluyeron que dichas diferencias observadas entre ambos grupos se debían al bajo número de mujeres con ganglios positivos y por el punto de corte de la técnica OSNA (64).

El **estudio EndoOSNA**, recientemente realizado por el Hospital La Paz con la participación de 12 hospitales españoles, entre ellos el Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa, ha mostrado en una conferencia los resultados del ensayo (todavía no publicados oficialmente). Determinan que con el método OSNA intraquirúrgico hay una detección tres veces mayor de micrometástasis y el doble de macrometástasis, con un índice de falsos negativos del 1,3%. Esto ha permitido que la Comunidad Europea validase en Mayo de 2020 la técnica OSNA por su utilidad en el marcaje del GC en el cáncer de endometrio en estadios precoces. Otra de las ventajas a estudio de este método es el valor predictivo que podría aportar sobre el riesgo de enfermedad tumoral en ganglios linfáticos no centinela cuando existe afectación del GC determinada por OSNA, y su consecuente traducción a realización de linfadenectomía pélvica y/o paraaórtica. **Monterossi et al**, en su estudio observaron que el volumen de las metástasis (macro vs micro) era un factor predictivo significativo para la afectación de los no GC (65). En concreto, ninguno de los

pacientes que presentó micrometástasis en los GC tuvo positividad en los ganglios no centinela. Sin embargo, el 100% de los que tenían macrometástasis en los GC tuvieron al menos un ganglio no centinela positivo ( $p < 0.001$ ).

Sobre las limitaciones que tiene la técnica OSNA destaca la imposibilidad de asignar las características morfológicas de las metástasis (p.e extensión focal, difusa o incluso extraganglionar) y la baja fiabilidad de determinar un subtipo histológico concreto (66). Si bien, estos inconvenientes no le restan valor a la técnica ya que para las guías de estadificación actuales no tienen en cuenta ni las características morfológicas ni histológicas.

Otro punto desfavorable es el coste que implica, siendo diez veces más costoso que el US, pero se ha valorado la posibilidad de que estos costes adicionales son reembolsados evitando inadecuados tratamientos (66). Los falsos positivos registrados por **López-Ruiz et al.** (62) por inclusiones de tejido epitelial benigno suponen un riesgo de sobreestimación del estatus ganglionar. Ahora bien, se estima una incidencia del 0.2% en ganglios pélvicos y paraaórticos que se asume como razonable y no invalida la técnica OSNA.

En definitiva, la incorporación del ultraestadiaje al mapeo del ganglio Centinela permite subsanar los errores de infradiagnóstico de la técnica convencional. Permite aumentar la sensibilidad de detección de metástasis ocultas en los ganglios linfáticos aportando una valiosa información sobre el estadio del paciente, que de otra forma hubiera sido inadecuadamente clasificado.

### 5.3 SIGNIFICACIÓN PRONÓSTICA DE LAS METÁSTASIS DE BAJO VOLUMEN

El objetivo principal de buscar un diagnóstico tan preciso con estas técnicas incluidas en el mapeo del ganglio centinela es caracterizar la enfermedad de forma personalizada a cada paciente para ofrecer los tratamientos más adecuados y asignarle un pronóstico. El significado de las ITCs y de las micrometástasis todavía es incierto. Algunos científicos creen que el pronóstico de los pacientes con cáncer de endometrio bien diferenciado en estadio I (bajo riesgo) y con presencia de LVD es similar al de pacientes que no presentan

enfermedad metastásica ganglionar, con un bajo riesgo de recurrencia. Además, la existencia de células tumorales aisladas no altera el estadiaje tumoral (67).

Ciertas evidencias sostienen el uso de tratamiento adyuvante en pacientes diagnosticados de micrometástasis ganglionares, mientras que aquellos que tengan células tumorales aisladas no tendrían que recibir adyuvancia basándose solamente en el estado ganglionar (68), si no que deberían de tenerse otros factores en cuenta como la histología o el grado de invasión del miometrio.

Con respecto a las macrometástasis, el **estudio PORTEC-3** (69) ha demostrado una significativa mejoría de la supervivencia global y de la supervivencia libre de enfermedad en pacientes clasificadas en estadio IIIC tratándolas con quimio-radioterapia en comparación con solo radioterapia. Sin embargo, en este ensayo no se tuvo en cuenta el número ni la localización de los ganglios linfáticos implicados.

En definitiva, la presencia de LVD podría utilizarse como un marcador pronóstico en términos de supervivencia, pero todavía no se incluye un manejo adecuado de ellas en las guías de práctica clínica.

## **6. ACTUALIZACIÓN: Estudio MULTicéntrico ambiespectivo de la biopsia del ganglio centinela (SENTinel lymph node biopsy) en cáncer de endometrio inicial**

Se trata de un estudio ambiespectivo (retro y prospectivo) multicéntrico de registro, durante los años 2015-2023, siendo el periodo retrospectivo de 2015-2019 y el prospectivo de 2020-2023, en el que participarán centros de referencia nacionales en ginecología oncológica, que realicen la técnica del ganglio centinela en el manejo de las pacientes con adenocarcinoma de endometrio en estadio inicial. Para ello, se presentó dicho protocolo en la red de investigación de la Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia (SEGO), y se incluyó dentro del grupo de Trabajo GEICEN, Grupo Estable de Investigación en Cáncer de Endometrio.

El estudio consta de cuatro partes:

**Parte 1:** técnica de detección del ganglio centinela: tipo de trazador usado, lugar de inyección, método y sensibilidad de detección, tasa de falsos negativos asociada a cada método.

**Parte 2:** Evaluación pronóstica de la enfermedad de bajo volumen (micrometástasis y células tumorales aisladas) en el ganglio centinela. Estudio de factores asociados a supervivencia global y libre de enfermedad, análisis de la adyuvancia recibida.

**Parte 3:** Evaluación de calidad de vida referida a la técnica del ganglio centinela.

**Parte 4:** Análisis de la enfermedad ganglionar en función del perfil molecular del tumor primario. Estudio de factores moleculares de predicción del estado ganglionar.

El objetivo del estudio es generar evidencia a nivel nacional que permita implementar la técnica de detección del ganglio centinela en nuestra población, así como estandarizar el mejor perfil de uso.

Las hipótesis/justificación del estudio:

- Hipótesis primera: La biopsia selectiva del ganglio centinela es una técnica de valoración linfática válida y eficaz en los casos de adenocarcinoma de Endometrio en estadios iniciales, reflejando el verdadero estado tumoral del resto de ganglios regionales, de esta manera nos permite seleccionar a las pacientes que se beneficiarán realmente de la realización de una linfadenectomía y en cuáles éstas puede ser obviada.
- Hipótesis segunda: La técnica del ganglio centinela, y la realización de ultraseccionamiento en el estudio anatómico-patológico de los ganglios permite aumentar la tasa de detección de metástasis ganglionares, incluyendo la detección de la enfermedad de bajo volumen, adecuando la terapia adyuvante.
- Hipótesis tercera: la técnica de ganglio centinela disminuye la prevalencia de linfedema y morbilidad asociada a la intervención quirúrgica, incrementando la calidad de vida de las pacientes.
- Hipótesis cuarta: es posible identificar marcadores moleculares en la biopsia diagnóstica de las pacientes con enfermedad ganglionar que nos permitan definir de

forma preoperatoria aquellas pacientes que presentarán afectación linfática y que requieren un manejo quirúrgico más radical.

Objetivos:

Objetivo primario: descripción y evaluación de la técnica de ganglio centinela como técnica factible y segura para las pacientes con cáncer de endometrio en estadio iniciales y comparación de las tasas de detección de las diferentes técnicas descritas.

Objetivo segundo: descripción de la técnica de ultraseccionamiento para la evaluación de las micrometástasis y células tumorales aisladas. Significación pronóstica de las mismas.

Objetivo terciario: estimación de la prevalencia de linfedema en extremidades inferiores en pacientes sometidas a la técnica de ganglio centinela para cáncer de endometrio comparado con aquellas pacientes a quien se les realizó la linfadenectomía. Evaluar el impacto de otros factores sobre el riesgo quirúrgicos, uso de quimioterápicos y radioterapia adyuvante. Evaluar el impacto del linfedema en la calidad de la vida.

Objetivo cuarto: identificar marcadores moleculares preoperatoriamente que permitan identificar aquellas pacientes con afectación ganglionar, tanto de tipo Macrometástasis como enfermedad de bajo volumen.



## 7. CONCLUSIONES

- La BSGC, actualmente, se realiza de elección en el proceso diagnóstico en pacientes con cáncer de endometrio en estadios I y II.
- La técnica se debe de realizar con el agente inmunofluorescente verde de indocianina preferentemente, y si es posible añadir Tecnecio 99, se utilizarán conjuntamente.
- Gracias a la aplicación del ganglio centinela en el cáncer de endometrio, se han evitado un 80% de linfadenectomías innecesarias, así como sus efectos secundarios (linfedemas en extremidades inferiores, linfoceles, complicaciones hemorrágicas, etc).
- Se hace necesario llevar a cabo el proceso del ganglio centinela intraoperatoriamente puesto que permite un mejor estadiaje y facilita el manejo quirúrgico de la paciente.
- La aparición del concepto de ultraestadificación ha supuesto un gran adelanto en el desarrollo de esta técnica posibilitando el diagnóstico de micrometástasis y de células tumorales aisladas (ITCs).
- Es la técnica OSNA intraoperatoria, como parte de la ultraestadificación, la que parece haber demostrado mejores resultados.
- El diagnóstico por ultraestadificación de las micrometástasis va a impactar en los posteriores tratamientos adyuvantes que se aplicaran en la paciente, así como en la mejora de su pronóstico. Está todavía por aclarar el impacto de las ITCs.

La técnica del Ganglio Centinela en el cáncer de endometrio ha podido evitar la realización de linfadenectomías innecesarias y sus complicaciones quirúrgicas aportando un mejor diagnóstico tanto de macrometástasis como de micrometástasis gracias a la ultraestadificación, una técnica que va a impactar de forma positiva tanto en el tratamiento como en el pronóstico de las pacientes.

## **BIBLIOGRAFÍA**

1. <https://seom.org/info-sobre-el-cancer/endometrio>
2. Suri V, Arora A. Management of Endometrial Cancer: A Review. *Rev Recent Clin Trials*. 2015;10(4):309-16. doi: 10.2174/1574887110666150923115228. PMID: 26411949.
3. Guía de asistencia práctica. Oncoguía SEGO: Cáncer de endometrio 2016. *Prog Obstet Ginecol*. 2017;60(3):274-302.
4. <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/corp.html>
5. Lu KH, Broaddus RR. Endometrial Cancer. *N Engl J Med*. 2020;383(21):2035-2064.
6. Bogani G, Tibiletti MG, Ricci MT et al. Lynch syndrome related non endometrioid endometrial cancer: analysis of outcomes. *Int J Gynecol Cancer*. 2020 Jan;30(1):56-51.
7. Hardisson D. Patología y factores pronósticos del cáncer de endometrio. X Congreso Virtual Hispanoamericano de Anatomía Patológica. ISBN: 978-84-692-76778.
8. Guía de asistencia práctica. Oncoguía SEGO: Cáncer de endometrio 2016. *Prog Obstet Ginecol*. 2017;60(3):274-302.
9. Yen T, Wang T, Fader A et al. Molecular classification and emerging targeted therapy in endometrial cancer. *Int J Gynecol Pathol*. 2020;39(1):26-35.
10. López-Reig R, Fernández-Serra A, Romero I, Zorrero C, Illueca C, García-Casado Z et al. Prognostic classification of endometrial cancer using a molecular approach based on a twelve-gene NSG panel. *Scientific Reports*. 2019;9:18093.
11. Raby T, Sierra P, Tsunekawa H, Craig JM, Carvaján J, Cuello M. Capacidad diagnóstica de la ecografía para detectar cáncer de endometrio en mujeres posmenopáusicas sintomáticas y asintomáticas: experiencia de la Universidad Católica de Chile. *Rev Chil Obstet Ginecol*. 2014;79(3):166-172.
12. Timmermans A et al. Endometrial thickness measurement for detecting endometrial cancer in women with postmenopausal bleeding: a systematic review and meta-analysis. *Obstet Gynecol*. 2010;116:160-167.
13. Colombo N, Creutzberg C, Amant F et al. ESMO-ESGO-ESTRO consensus conference on endometrial cancer: diagnosis, treatment and follow-up. *Int J Gynecol Cancer*. 2016;26(1):2-30.
14. Abbink K, Zusterzeel PL, Geurts-Moespot AJ et al. HE4 is superior to CA125 in the detection of recurrent disease in high-risk endometrial cancer patients. *Tumor Biol*. 2018 Feb;40(2):1-10.
15. <https://www.figo.org/es/news/cancer-del-cuerpo-uterino>
16. Aoki Y, Kanao H, Wang X, Yunokawa M, Omatsu K, Fusegi A et al. Adjuvant treatment of endometrial cancer today. *Jpn. J. Clin. Oncol*. 2020;0(0):1-14.
17. Colombo N, Preti E, Landoni F, Carinelli S, Colombo A, Marini A et al. Endometrial cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2013 Oct;24(6):33-38.
18. 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. *J Clin Oncol*. 2012 Mar 1;30(7):695-700.
19. Abdelazim IA, Abu-Faza M, Zhurabekova G et al. Sentinel Lymph nodes in endometrial cancer update 2018. *Gynecol Minim Invasive Ther*. 2019;8(3):94-100.
20. Brugger S, Hamann M, Mosner M et al. Endometrial cancer-how many patients could benefit from sentinel lymph node dissection?. *World J Surg Oncol*. 2018;16(95):1-7.
21. Ayhan A et al. Prognostic significance of lymphovascular space invasion in low-risk endometrial cancer. *Int J Gynecol Cancer*. 2019;29:505-12.
22. Concin N, Matias-Guiu X, Vergote I et al. ESMO/ESTRO/ESP guidelines for the management of patients with endometrial carcinoma. *Int J Gynecol Cancer*. 2020 Dec;0:12-39. Doi:10.1136/ijgc-2020-002230.
23. Amant F, Raza Mirza M, Koskas M, Creutzberg CL. Cancer of the corpus uteri. *Int J Gynecol Obstet*. 2018;143(2):37-50.
24. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Endometrial Cancer Guidelines versión 1.2020.
25. Creasman W et al. Surgical Pathologic Spread Patterns of Endometrial Cancer: A Gynecologic Oncology Group Study. *Cancer* 1987;60:2035-41.
26. Tschernichovsky R, Diver EJ, Schorge JO, Goodman A. The role of lymphadenectomy versus sentinel lymph node biopsy in early-stage endometrial cancer. A review of the literature. *Am J Clin Oncol*. 2016;00(0):1-6.
27. Dessources K, Aviki E, Leitao M. Lower extremity lymphedema in patients with gynecologic malignancies. *Int J Gynecol Cancer*. 2020;30(2):252-260.

28. Pinton A, Lecointre L, Hummel M et al. Laparoscopic pelvic lymphadenectomy in patients with intermediate-risk endometrial cancer: Is it worth it?. *J. Gynecol Obstet Hum Reprod.* 2017. <https://doi.org/10.1016/j.jogoh.2017.11.009>
29. Benedetti P, Basile S, Maneschi F et al. Systematic pelvic lymphadenectomy vs. no lymphadenectomy in early-stage endometrial carcinoma: randomized clinical trial. *J Natl Cancer Inst.* 2008 Dec 3;100(23):1707-16.
30. 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;373:125-36.
31. <https://www.cancer.org/cancer/endometrial-cancer.html>
32. 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.* 2009;113(2):163-169.
33. Abu-Rustum NR. Update on sentinel node mapping in uterine cancer: 10-year experience at Memorial Sloan-Kettering Cancer Centre. *J Obstet Gynaecol Res.* 2014;40(2):327-34.
34. Ballester M, Dubernard G, Lécuru F et al. Detection rate and diagnostic accuracy of sentinel-node biopsy in early stage endometrial cancer: a prospective multicentre study (SENTI-ENDO). *Lancet Oncol,* 2011;12(5):469-76.
35. Rossi EC, Kowalski LD, Scalici J et al. A comparison of sentinel lymph node biopsy to lymphadenectomy for endometrial cancer staging (FIRES trial): a multicentre, prospective, cohort study. *Lancet Oncol.* 2017;18:384-92.
36. Lin H, Ding Z, Kota VG, Zhang X, Zhou J. Sentinel lymph node mapping in endometrial cancer: a systematic review and meta-analysis. *Oncotarget.* 2017;8(28):46601-46610.
37. Bodurtha Smith AJ, Fader AN, Tanner EJ. Sentinel Lymph Node Assessment in Endometrial Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol.* 2017;216(5):459-476.
38. Bellaminutti S, Bonollo M, Gasparri ML et al. Sentinel lymph node intraoperative analysis in endometrial cancer. *J Cancer Res Clin Oncol.* 2020;146(12):3199-3205
39. Rossi EC. Current state of sentinel lymph nodes for women with endometrial cancer. *Int J Gynecol Cancer.* 2019;29:613-621.
40. Jin Eoh K, Jae Lee Y, Kim HS et al. Two-step sentinel lymph node mapping strategy in endometrial cancer staging using fluorescent imaging: A novel sentinel lymph node tracer injection procedure. *Surg Oncol.* 2018;27(2018):514-519.
41. Geppert B, Lönnerfors C, Bollino M et al. A study on uterine lymphatic anatomy for standardization of pelvic sentinel lymph node detection in endometrial cancer. *Gynecol Oncol.* 2017;145(2):256-61.
42. Cormier B, Rozenholc AT, Gotlieb W, Plante M, Giede C. Sentinel lymph node procedure in endometrial cancer: A systematic review and proposal for standardization of future research. *Gynecol Oncol.* 2015;138:478-485.
43. Martinelli F, Ditto A, Bogani G et al. Sentinel lymph node mapping in endometrial cancer: performance of hysteroscopic injection of tracers. *Int J Gynecol Cancer.* 2020;0:1.7.
44. Khoury-Collado F, Murray MP, Hensley ML et al. Sentinel lymph node mapping for endometrial cancer improves the detection of metastatic disease to regional lymph nodes. *Gynecol Oncol.* 2011;122(2):251-4.
45. Altamirano R, Rivera C, Nuñez A et al. Resultados preliminares en la implementación de una técnica de detección de ganglio centinela en cáncer de cuello uterino y endometrio en un hospital público y centro formador en Chile. *Rev Chil Obstet Ginecol.* 2019;84(6): 425-34.
46. Holloway RW, Abu-Rustum NR, Backes FJ et al. Sentinel lymph node mapping and staging in endometrial cancer: a society of gynecologic oncology literature review with consensus recommendations. *Gynecol Oncol.* 2017 August;146(2):405-415.
47. López De la Manzana Cano, Cordero García JM, Martín Francisco C et al. Sentinel lymph node detection using <sup>99m</sup>Tc combined with methylene blue cervical injection for endometrial cancer surgical management: a prospective study. *Int J Gynecol Cancer.* 2014 Jul;24(6):1048-53.
48. Céspedes-Casas C, López de la Manzana CA, Amo-Salas M et al. Evaluación del estado ganglionar mediante biopsia selectiva de ganglio centinela en carcinoma de endometrio. *Ginecol Obstet Mex.* 2019 Oct;87(10):637-646.

49. Cabrera S, Bebia V, Franco-Camps S et al. Technetium-99m-indocyanine Green versus technetium-99m-methylene blue for sentinel lymph node biopsy in early-stage endometrial cancer. *Int J Gynecol Cancer*. 2020;30:311-317.
50. B: Sahbai S, Taran FA, Staebler A et al. Sentinel lymph node mapping using SPET/CT and gamma probe in endometrial cancer: an analysis of parameters affecting detection rate. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2017;44(9):1511-19.
51. Naaman Y, Pinkas L, Roitman S et al. The added value of SPECT/CT in sentinel lymph nodes mapping for endometrial carcinoma. *Ann Surg Oncol*. 2016;23(2):450-455.
52. Bogani G, Mariani A, Paolini B, Ditto A, Raspagliesi F. Low-volume disease in endometrial cancer: The role of micrometastasis and isolated tumor cells. *Gynecol Oncol*. 2019;153(3):670-675.
53. Renz M, Marjon N, Devereaux K, Raghavan S, Folkins AK, Karam A. Immediate intraoperative sentinel lymph node analysis by frozen section in predictive of lymph node metastasis in endometrial cancer. *J Robot Surg*. 2020;14(1):35-40.
54. Euscher E, Sui D, Soliman P, Westin S, Ramalingam P, Bassett R et al. Ultrastaging of sentinel lymph nodes in endometrial carcinoma according to use of 2 different methods. *Int J Gynecol Pathol*. 2017;37(3):242-251.
55. García Pineda V, Hernández Gutiérrez A, Gracia Segovia M, Siegrist Ridruejo J, Diestro Tejada MD, Zapardiel I. Low-volume nodal metastasis in endometrial cancer: risk factor and prognostic significance. *J Clin Med*. 2020;9(6): 1999.
56. Kim CH, Soslow RA, Park KJ et al. Pathologic Ultrastaging improves micrometastasis detection in sentinel lymph nodes during endometrial cancer staging. *In J Gynecol Cancer*. 2013 June;23(5):964-970.
57. Kim CH, Soslow RA, Park KJ, Barber EL, Khoury-Collado F, Barlin JN et al. Pathologic Ultrastaging improves micrometastasis detection in sentinel lymph nodes during endometrial cancer staging. *In J Gynecol Cancer*. 2013 June;23(5):964-970.
58. Blakely M, Liu Y, Rahaman J, Prasad-Hayes M, Tismenetsky M, Wang X et al. Sentinel lymph node ultra-staging as a supplement for endometrial cancer intraoperative frozen section deficiencies. *Int J Gynecol Pathol*. 2019;38(1):52-58.
59. Kennard JA, Stephens AJ, Ahmad S, Zhu X, Singh C, McKenzie ND et al. Sentinel lymph nodes (SLN) in endometrial cancer: the relationship between primary tumor histology, SLN metastasis size, and non-sentinel node metastasis. *Gynecol Oncol*. 2019;154(1):53-59.
60. Multinu F, Casarin J, Cappuccio S, Keeney GL, Glaser GE, Cliby WA. Ultrastaging of negative pelvic lymph nodes to decrease the true prevalence of isolated paraaortic dissemination in endometrial cancer. *Gynecol Oncol*. 2019;154(1):60-64.
61. Kost'un J, Pešta M, Sláma J et al. One-step nucleic acid amplification vs ultrastaging in the detection of sentinel lymph node metastasis in endometrial cancer patients. *J Surg Oncol*. 2019;119(3):361-369.
62. López-Ruiz ME, Diestro MD, Yébenes L et al. One-step nucleic acid amplification (OSNA) for the detection of sentinel lymph node metastasis in endometrial cancer. *Gynecol Oncol*. 2016;143(1):54-59.
63. Fanfani F, Montessori G, Ghizzoni et al. One-Step Nucleic Acid Amplification (OSNA): A fast molecular test based on CK19 mRNA concentration for assessment of lymph-nodes metastases in early stage endometrial cancer. *PLoS ONE*. 2018;13(4):1-10.
64. Fanfani F, Montessori G, Di Meo ML et al. Standard ultra-staging compared to one-step nucleic acid amplification for the detection of sentinel lymph node metastasis in endometrial cancer patients: A retrospective cohort comparison. *Int J Gynecol Cancer*. 2020;30(3):372-377.
65. Montessori G, Buca D, Dinioi G et al. Intra-operative assessment of sentinel lymph node status by one-step nucleic acid amplification assay (OSNA) in early endometrial cancer: A prospective study. *Int J Gynecol Cancer*. 2019;29(6):1016-1020.
66. Raffone A, Travaglino A, Santoro A et al. Accuracy of One-Step Nucleic Acid Amplification in Detecting Lymph Node Metastases in Endometrial Cancer. *Path Oncol Res*. 2020;26(4):2049-2056.
67. Kang Y, Kim TH, Gjertson DW et al. The uterine pathological features associated with sentinel lymph node metastasis in endometrial carcinomas. *PLoS one*. 2020;15(11):1-19.
68. Pijnenborg JMA, Reijnen C, Vergeldt TFM, Zusterzeel PLM. Optimizing the treatment algorithm for sentinel lymph node mapping in endometrial cancer. *Semin Oncol*. 2020;47(2-3):138-143.
69. de Boer SM, Powell M, Mileskin L et al. Adjuvant chemoradiotherapy versus radiotherapy alone in women with high-risk endometrial cancer (PORTEC-3): patterns of recurrence and post-hoc survival analysis of a randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2019;20(9):1273-1285.