



## Trabajo Fin de Grado

**Cáncer de Endometrio y el Mapeo de Ganglio Centinela**

**Endometrial Cancer and Sentinel Lymph Node Mapping**

Autora: Madeline Newell, 659906

Director: Dr. Fernando Roldán

Facultad de Medicina

Zaragoza a 2 de Septiembre de 2017

# **ÍNDICE**

<b>RESUMEN .....</b>	<b>3</b>
<b>ABSTRACT .....</b>	<b>4</b>
<b>1. INTRODUCCION .....</b>	<b>5</b>
<b>2. CANCER DE ENDOMETRIO .....</b>	<b>5</b>
<b>2.1 EPIDEMIOLOGIA .....</b>	<b>5</b>
<b>2.2 HISTOPATOLOGÍA .....</b>	<b>7</b>
<b>2.3 FACTORES DE RIESGO .....</b>	<b>8</b>
<b>3. ABORDAJE DE LA PACIENTE .....</b>	<b>8</b>
<b>3.1 CLÍNICA y DIAGNÓSTICO .....</b>	<b>8</b>
<b>3.2 ESTADIFICACIÓN.....</b>	<b>9</b>
<b>3.3 RIESGO DE RECIDIVA .....</b>	<b>10</b>
<b>3.4 TRATAMIENTO QUIRÚRGICO .....</b>	<b>11</b>
<b>4. EVALUACIÓN DE LOS GANGLIOS LINFÁTICOS .....</b>	<b>11</b>
<b>4.1 LAS INCONVENIENCIAS DE LA LINFADENECTOMIA SISTEMÁTICA .....</b>	<b>12</b>
<b>4.2 LA TÉCNICA DEL MAPEO DEL GANGLIO CENTINELA .....</b>	<b>14</b>
<b>4.3 ULTRA-ESTADIFICACIÓN .....</b>	<b>14</b>
<b>4.4 METÁSTASIS DE BAJA VOLUMEN (LVM) .....</b>	<b>16</b>
<b>4.5 EL SIGNIFICADO CLÍNICO Y TRATAMIENTO DE LAS LVM .....</b>	<b>16</b>
<b>5. ACTUALIZACIÓN BIBLIOGRÁFICA DEL MAPEO DE GANGLIO CENTINELA .....</b>	<b>17</b>
<b>5.1 METODOS .....</b>	<b>17</b>
<b>5.2 CONTROVERSIAS ACTUALES .....</b>	<b>18</b>
<b>5.3 LA EFECTIVIDAD DEL GANGLIO CENTINELA .....</b>	<b>18</b>
<b>5.4 ¿NÚMERO DE GANGLIOS PARA REMOVER Y DÓNDE? .....</b>	<b>20</b>
<b>5.5 TINTE O TRAZADOR .....</b>	<b>23</b>
<b>5.6 LOCALIZACIÓN DE LA INYECCIÓN .....</b>	<b>25</b>
<b>5.7 ABORDAJE QUIRÚRGICO .....</b>	<b>26</b>
<b>5.8 OTRAS VENTAJAS DEL MAPEO DE SLN .....</b>	<b>28</b>
<b>5.9 ¿APENAS PARA PACIENTES DE BAJO RIESGO? .....</b>	<b>29</b>
<b>6. CONCLUSIONES E INDICACIONES .....</b>	<b>30</b>
<b>7. BIBLIOGRAFIA .....</b>	<b>32</b>

## **RESUMEN**

Este trabajo se inicia con una pequeña introducción epidemiológica, mostrando la importancia del cáncer de útero actualmente. Posteriormente se describen los tipos histológicos y el resto del informe se enfoca en el carcinoma de endometrio, especialmente el tipo I.

Se resumen los factores de riesgo, clínica, diagnóstico y evaluación inicial de una paciente con cáncer de endometrio. Se detallan los estadios de cáncer de endometrio, los grados de diferenciación y la división del estadio I en grupos de riesgo de recidiva: bajo, intermedio y alto riesgo. Se exponen las recomendaciones para estadificación y tratamiento quirúrgico y se identifica la controversia sobre la evaluación de los ganglios linfáticos. El resto del informe se dedica a este tema.

Se explican las inconveniencias de la linfadenectomía total, el gold estándar actual en la evaluación linfática. Posteriormente se aclara lo que es “el mapeo del ganglio centinela” y los puntos generales de la técnica. Se detallan algunas de las ventajas del mapeo de ganglio centinela y se explica la ultra-estadificación y sus beneficios. Se describen lo que son las metástasis de baja volumen y se expone la incertidumbre sobre su significado clínico y la necesidad para tratamiento.

En la parte final del informe se realiza una actualización bibliográfica sobre el mapeo del ganglio centinela. Se presentan algunas de las controversias actuales, incluyendo el número y localización de los ganglios para disecar, el tinte para usar, la localización de inyección del tinte y el abordaje quirúrgico. Se resumen algunos de los temas de investigación más actuales y sus resultados. Finalmente se concluye el trabajo con las indicaciones más recientes sobre el uso del mapeo de ganglio centinela.

**Palabras clave:** cáncer de endometrio, mapeo de ganglio centinela, estadificación, evaluación linfática.

## **ABSTRACT**

This paper begins with a short background on the current epidemiology, in order to highlight the importance of uterine cancer. Following this, the histological types are described and then the rest of the paper focuses on endometrial carcinoma, particularly type I.

The risk factors, presentation, diagnosis and initial evaluation of a patient with endometrial cancer are then summarised. The stages and grades of differentiation of endometrial cancer are described, as well as the division of stage I into groups of risk of recurrence: low, intermediate and high risk. The recommendations for staging and surgical treatment are set out and the controversy regarding the evaluation of the lymph nodes is presented. The rest of the paper is dedicated to this topic.

The problems of total lymphadenectomy, the current gold standard in the evaluation of the lymph nodes, are highlighted. Subsequently, the definition of “sentinel lymph node mapping” is clarified, as well as the general points of the technique. Some advantages of sentinel lymph node mapping are detailed and ultra-staging and its benefits are explained. The definition of low grade metastasis is set out and the uncertainty over their clinical significance and the need for treatment is outlined.

In the final part of the paper a revision of the current literature on sentinel lymph node mapping is undertaken. Some of the current controversies are brought to light, including the number and location of the nodes to dissect, which dye or tracer to use, the injection site of the tracer and the surgical approach. Some of the most recent topics of investigation are summarised, along with their results. Finally, the paper is summed up with the latest recommendations on the use of sentinel lymph node mapping.

**Keywords:** **endometrial cancer, sentinel lymph node mapping, staging, lymph node assessment**

## **1. INTRODUCCION**

Actualmente el cáncer de útero es la neoplasia ginecológica más frecuente en los países desarrollados y la segunda más frecuente en los países en vías de desarrollo, después del cáncer de cérvix<sup>1</sup>. A nivel mundial se diagnosticaron 527, 600 mujeres con cáncer de útero en 2012<sup>1</sup> y la tasa de mortalidad fue 1,5 - 2,3 por 100.000.<sup>1</sup> En este contexto de alta incidencia, el mapeo de ganglio centinela tiene la potencial de evitar morbilidad innecesaria para las pacientes, a la vez de proporcionar la evaluación ganglionar necesaria. El mapeo de ganglio centinela se ha hecho protocolo estándar para algunas neoplasias y ahora se está investigando en el cáncer de endometrio con cada vez más uso y mejores resultados. Por lo tanto, la combinación de estos dos temas, el cáncer de endometrio y el ganglio centinela, es a la vez importante y muy relevante para investigar y es de gran actualidad.

Este informe está dividido en cuatro partes y tiene los siguientes objetivos: primero, proporcionar una pequeña base sobre el cáncer de útero en general. Segundo, se aspira resumir el abordaje a la paciente con cáncer de útero. El tercero objetivo es explicar la evaluación de los ganglios linfáticos, incluyendo la técnica del mapeo del ganglio centinela, en términos generales. Finalmente, el cuarto objetivo es hacer una actualización bibliográfica sobre el mapeo de ganglio centinela en el cáncer de endometrio, mirando algunos de los temas de estudio más actuales. Como conclusiones se ambiciona destacar algunas de las recomendaciones e indicaciones más recientes para el uso del mapeo de ganglio centinela en la práctica clínica.

## **2. CANCER DE ENDOMETRIO**

### **2.1 EPIDEMIOLOGIA**

Como en otros países desarrollados, en los Estados Unidos (EEUU) el cáncer de útero es la neoplasia ginecológica más frecuente. De hecho tiene una incidencia más alta que el promedio de los países desarrollados,<sup>2</sup> lo que se podría atribuir al aumento de obesidad u otros factores de riesgo en la población americano. Se cuenta con más de 60.000 casos y más de 10.000 fallecimientos cada año.<sup>2</sup> Según el base de datos nacional de cáncer en los EEUU la incidencia fue más alta en mujeres blancas (26,0 por 100.000) que en mujeres negras (24,6 por 100.000), hispánicas (21,4 por 100.000) o asiáticas (20,3 por 100.000)<sup>2</sup>.

La edad media de diagnóstico en los EEUU es 62 años y casi 93% se diagnosticaron  $\geq$  45 años. La distribución por edad de 2005 a 2009 es lo siguiente: <20 años: 0%, 20-34 años 1,6%, 35-44 años: 5,4%, 45-54 años: 17,2%, 55-64 años: 34,5%, 65-74 años: 25,0%, 75-84 años: 11,9%,  $\geq$  85 años: 4,3%<sup>2</sup>. Por lo tanto el cáncer de útero es una enfermedad de las mujeres pos-menopáusicas y su incidencia en las pre-menopáusicas es rara. A lo largo de la vida las mujeres americanas tienen un riesgo de 2,8% de padecer el cáncer de útero. La mayoría, **67%, se diagnostica en estadios precoces**, con apenas 21% con invasión de ganglios/ invasión local en el momento de diagnóstico y 9% con metástasis a distancia.<sup>2</sup>

En el contexto español se observa un patrón parecido: el cáncer de útero es también el cáncer ginecológico más frecuente.

Según el informe “El Cáncer en España 2016” de la SEOM<sup>3</sup> (Sociedad Española de Oncología Médica) en 2012 el cáncer de útero fue el tercer tumor más frecuentemente diagnosticado en las mujeres en España (**5.121 casos nuevos**) o **5,9%** de toda la incidencia de tumores en mujeres, después del cáncer de mama (25.215 casos nuevos) y cáncer de colon (12.979 casos nuevos)<sup>3</sup>.

Sin embargo, para la población general el cáncer de útero ocupa el 11º lugar en cuanto a incidencia, con **2,4%** de todos los tumores diagnosticados en España en 2012.<sup>3</sup> (Los cinco con más incidencia fueron el cáncer de colon, próstata, pulmón, mama y vejiga.)<sup>3</sup>

La prevalencia se define como la cantidad o la proporción de la población con una determinada enfermedad en un momento concreto o durante un cierto periodo de tiempo. Por lo tanto está relacionada con la supervivencia y los tumores con mayor supervivencia cuentan con tasas más altas de prevalencia. Dado su alta tasa de supervivencia, el cáncer de útero tiene alta prevalencia en la población española. En mujeres fue el tercer cáncer con mayor prevalencia, con el cáncer de mama e intestino grueso en 1º y 2º lugar respectivamente. La “5-year prevalencia” en 2012 incluye todos los casos diagnosticados en los 5 años previos y todavía vivos en 2012. La 5-year prevalencia del cáncer de útero en 2012 fue **19.272 o 95,5 casos por 100.000**<sup>3</sup>.

Dado esta alta tasa de supervivencia, aunque sea el 3º tumor con más incidencia en mujeres, ocupa el 7º lugar en cuanto a mortalidad, con **1.211 fallecimientos** en 2012 o **3,1%** de la mortalidad total por tumores en las mujeres españolas o **1,2%** en toda la población adulta.<sup>3</sup>

Según “Las Cifras de Cáncer en España 2017”<sup>4</sup> la probabilidad (%) de desarrollar cáncer de útero en el periodo 2003-2007 en función de la edad fue lo siguiente:

0-39 años: 0,01%	0-69 años: 1,02%
0-49 años: 0,07%	0-79 años: 1,60%
0-59 años: 0,39%	0-84 años: 1,83%

Estas cifras demuestran el aumento en el riesgo de desarrollar el cáncer de útero con la edad. Como se puede esperar con el aumento de la esperanza de vida en España, una población cada vez más envejecida y la correlación fuerte entre el cáncer y la edad, (además de mejorías en el diagnóstico precoz “screening”), la incidencia del cáncer de útero se está aumentando también<sup>4</sup>.

En 2015 había **6160** casos nuevos, (en comparación con **5.121 casos** nuevos en 2012), aunque seguía como el **3º tumor** más frecuentemente diagnosticado en las mujeres españolas, igual que en 2012<sup>4</sup>. En 2015 tenía una incidencia cruda de **26,1** por 100.000. Sin embargo, tomando en cuenta la distribución de edad, la ASIRe (la tasa de incidencia estandarizada por edad en Europa) sería **18,7** por 100.000 y la ASIRw (por el mundo) sería **13,1** por 100.000<sup>4</sup>. Básicamente eso quiere decir que España tiene una incidencia alta principalmente por la alta tasa de población envejecida y si tuviera una población estándar (de Europa o del mundo) en cuanto a edad, se esperaría una tasa mucho más baja del cáncer de útero.

La mortalidad por cáncer de útero se ha mantenido estable en los últimos años con **2.185 defunciones** en 2014. La edad promedio a la defunción fue **71,91 años** con una tasa cruda de mortalidad de **9,25 por 100.000** y una tasa ajustada (a la población estándar europea) de 5,50 por 100.000<sup>4</sup>.

## **2.2 HISTOPATOLOGÍA**

Hasta ahora se ha referido al cáncer de útero en general, dado que la mayoría de los datos de incidencia, prevalencia y mortalidad no se dividen por tipo de cáncer de útero. Sin embargo, hay por supuesto muchos tipos histopatológicos, como en cualquier neoplasia. En 2014 la OMS publicó una clasificación<sup>5</sup> de los tumores del cuerpo de útero (los del cuello del útero/ cérvix se considera una entidad aparte y fuera del alcance de este trabajo), dividiéndolos primero en los grandes grupos de<sup>5</sup>:

**-Tumores epiteliales** y sus precursores

ej. Carcinomas del endometrio, e hiperplasias +/- atipia

**-Tumores mesenquimales**

ej. Leiomiomas (benignos) y sarcomas (malignos)

**-Tumores mixtos** epiteliales y mesenquimales

ej. Adenomiomas, adenosarcomas y carcinosarcomas

**-Tumores misceláneos** ej. Tumores germinales

**-Tumores linfoides y mieloides** ej. Linfomas

**-Tumores secundarios**

Aun existiendo tantos tipos histopatológicos, la gran mayoría de los casos de “cáncer del útero” son carcinomas (principalmente adenocarcinomas) del endometrio, y por lo tanto este trabajo se enfocará en este tipo de tumor. Hay muchos subtipos de carcinoma endometrial, pero a grandes rasgos se dividen en dos categorías histológicas<sup>6</sup>, que difieren en cuanto a su incidencia, respuesta a los estrógenos y prognosis<sup>6</sup>:

**Tipo I:** -Carcinomas **endometrioides** de grado 1 o 2

-Aprox. **80%** de los carcinomas del endometrio

-Típicamente tienen una prognosis favorable, responden a los estrógenos (y por lo tanto se puede emplear tratamientos anti-estrogénicos) y suelen ser posteriores a una lesión precursor, como la hiperplasia atípica o una neoplasia intraepitelial.

**Tipo II:** -Carcinomas **endometrioides** de grado 3

-Carcinomas **no-endometrioides**: de tipo histológico seroso, células claras, mucinosas, escamosas, y no-diferenciadas (entre otros)

-Aprox. **10-20%** de carcinomas endometriales

-Suelen ser de alto grado, tienen una prognosis desfavorable, no responden a los estrógenos y no se suele identificar una lesión precursor.

Dado su mayor incidencia, los carcinomas de tipo I serán el objetivo principal de estudio en este trabajo aunque se analizarán bastantes ensayos clínicos que se incluyen todos tipos de carcinoma de endometrio.

### **2.3 FACTORES DE RIESGO**

El principal factor de riesgo para el cáncer de endometrio tipo I es la **supra-exposición a los estrógenos** sin una oposición adecuada por un progestágeno.<sup>7</sup> Esto tiene sentido, dado que estas neoplasias son estrógeno-dependientes.

La exposición a estrógenos endógenos puede ser por **obesidad**, los ciclos menstruales anovulatorios (ej. síndrome del ovario poliquístico (**SOP**)) y los tumores secretores de estrógenos. La menarca precoz o la menopausia tardía también pueden aumentar la exposición a estrógenos a lo largo de la vida.

La exposición a estrógenos exógenos puede ser por el uso de la Terapia Hormonal Sustitutiva (**THS**) con estrógenos sistémicos en el pos-menopausia o por el uso de **tamoxifeno**, normalmente como parte del tratamiento del cáncer de mama estrógeno-dependiente. El tamoxifeno es un modulador selectivo de los receptores estrogénicos y por lo tanto tiene un efecto agonista o antagonista sobre los receptores estrogénicos, según el tipo de tejido: en la mama es un antagonista pero en el útero funciona como agonista (en las mujeres pos-menopáusicas), y por lo tanto aumenta la exposición a estrógenos y consecuentemente aumenta la incidencia de cáncer de endometrio<sup>8,9</sup>.

Otros factores de riesgo son la hipertensión, la **nuliparidad**, la diabetes mellitus y la obesidad<sup>10</sup>. A nivel mundial se estima que en el año 2012 24.595 casos de cáncer de útero fueron atribuibles a la obesidad (21,2% de todos los casos de tumores atribuibles a la obesidad)<sup>4</sup>. Una razón por la correlación entre la obesidad y el carcinoma de endometrio es que las mujeres obesas tienen niveles altos de estrógenos endógenos, debido a la conversión de androstenediona a estrona y la aromatización de andrógenos a estradiol, en el tejido adiposo periférico.

La **edad** es otro factor de riesgo para el cáncer de endometrio. Se suele diagnosticar en las mujeres pos-menopáusicas y la edad promedio al diagnóstico es **62 años** en los EEUU<sup>2</sup>.

2-5% de los carcinomas de endometrio se pueden atribuir al **síndrome de Lynch**<sup>11</sup>, una enfermedad autosómica dominante que causa un riesgo elevado de varias neoplasias, entre ellas el cáncer de endometrio. Las mujeres con el síndrome de Lynch tienen un riesgo de 40-60% de desarrollar el cáncer de endometrio a lo largo de la vida, comparado con 2,6% en la población general y suelen desarrollarlo más joven (edad promedio al diagnóstico de 46-54 años)<sup>11</sup>.

## **3. ABORDAJE DE LA PACIENTE**

### **3.1 CLÍNICA y DIAGNÓSTICO**

Ante una mujer con **sangrado vaginal anormal**, sobre todo en el pos-menopausia, se debería descartar siempre el cáncer de endometrio. 75-90% de mujeres con cáncer de endometrio

presentan con sangrado vaginal anormal<sup>12</sup>. Se debería investigar cualquier sangrado en las mujeres pos-menopáusicas, y los sangrados abundantes, prolongados o anormales en las mujeres pre-menopáusicas sobre todo si tienen > 45 años de edad o tienen factores de riesgo como el Síndrome de Lynch.

Ante este cuadro, se debería hacer una prueba de embarazo (en mujeres de edad reproductiva), un examen pélvico incluyendo tacto bimanual para evaluar el tamaño y movilidad del útero y una **ecografía transvaginal** para examinar el útero y medir el grosor del endometrio<sup>13</sup>. Mujeres pos-menopáusicas con un endometrio de **≤ 4mm** tienen un bajo riesgo de neoplasia, pero con un grosor de cerca de **20mm** el cáncer de endometrio es mucho más probable<sup>14</sup>.

Si se sospecha una neoplasia de endometrio el próximo paso es la toma de una **biopsia** del endometrio, normalmente por histeroscopia. El diagnóstico es por anatomía patológica.

La medición del marcador tumoral **CA-125** en suero puede ser usado en la evaluación de la paciente antes de empezar tratamiento o en el seguimiento después, pero sigue controversia sobre su utilidad<sup>15</sup>. Valores aumentados del marcador pueden sugerir la extensión extrauterina del carcinoma de endometrio pero el valor de umbral (>20, >35, o **>40 unidades/mL**) es controversial<sup>15</sup>. Las recomendaciones de ESMO reportan que no hay evidencia de la utilidad clínica de marcadores tumores, incluyendo CA-125<sup>13</sup>.

### **3.2 ESTADIFICACIÓN**

Ante el diagnóstico de neoplasia de endometrio el próximo paso es la estadificación, lo que implica investigar la extensión del tumor (T), la invasión (o no) de los ganglios linfáticos (N) y la presencia (o no) de metástasis a distancia (M) para dar la estadificación clásica **TNM**. Primero se suele realizar una o más pruebas de imagen, (TAC, RM, PET-TAC y/o ecografía transvaginal/ transrectal), para buscar metástasis a distancia, antes de operar<sup>13</sup>. Sin embargo el “gold standard” es la **estadificación quirúrgica** usando el nuevo sistema de clasificación de la Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia (**FIGO**) de 2009<sup>16</sup>:

<b>Estadio I</b>	Tumor limitado al útero
IA	Sin invasión o con invasión menor del 50% del endometrio
IB	Invasión igual o mayor al 50% del endometrio
<b>Estadio II</b>	Invasión del estroma cervical sin extensión extrauterina
<b>Estadio III</b>	Extensión local o regional
IIIA	Invasión de la serosa del cuerpo del útero y/o anejos
IIIB	Invasión de vagina y/o parametros
IIIC	Metástasis ganglionares pélvicas o paraaórticas <ul style="list-style-type: none"><li>• IIIC1: ganglios pélvicos</li><li>• IIIC2: ganglios paraaórticos (con o sin invasión de los pélvicos)</li></ul>

<b>Estadio IV</b>	Invasión de la vejiga, mucosa intestinal o aparición de metástasis a distancia.
IVA	Invasión vesical o de la mucosa intestinal
IVB	Metástasis a distancia (incluidos los ganglios linfáticos inguinales y las metástasis intraabdominales)

En el nuevo sistema de clasificación el Estadio I tiene apenas 2 subestadios: IA y IB en comparación con el antiguo sistema (de 1988) que tenía 3 subestadios: IA (tumor limitado al endometrio), IB (tumor invade < 50% del miometrio) y IC (tumor invade ≥ 50% del miometrio.) Por lo tanto el nuevo sistema se ha juntado los antiguos estadios IA y IB en el nuevo estadio IA<sup>17</sup>. Además se ha eliminado el subestadio IIA y se ha dividido el estadio IIIC en las subdivisiones IIIC1 y IIIC2<sup>17</sup>. Se ha demostrado que el nuevo sistema es más fiable en cuanto a la predicción de la prognosis<sup>18</sup>.

Cada uno de los estadios de la FIGO se subdivide según el grado de diferenciación del adenocarcinoma, en función del porcentaje de crecimiento sólido no escamoso o no morular, en:

**Grado 1 (G1) = 5% o menos crecimiento sólido no escamoso o no morular**

**Grado 2 (G2) = del 6 al 50%**

**Grado 3 (G3) = más de un 50%**

Se puede valorar el grado de diferenciación con la biopsia, pero es importante recordar que con apenas una biopsia es posible que se subestime el grado de diferenciación y que se suba el grado con la evaluación del útero completo, después del histerectomía.

### **3.3 RIESGO DE RECIDIVA**

Se han identificado múltiples factores que implican un **alto riesgo de recidiva** aun en cáncer de endometrio de un estadio precoz: subtipo histológico, histología de grado 3, invasión del miometrio ≥ 50%, invasión del espacio linfovascular, metástasis en los ganglios linfáticos y diámetro del tumor >2cm<sup>19</sup>.

Siendo así, el estadio I se puede subdividir en 3 categorías de riesgo (de recidiva)<sup>19</sup>:

Bajo riesgo:	Estadio IA (G1 y G2) de tipo endometrioides
Riesgo intermedio:	Estadio IA G3 de tipo endometrioides
	Estadio IB (G1 y G2) de tipo endometrioides
Alto riesgo:	Estadio IB G3 de tipo endometrioides
	Todos los estadios de tipo <b>no-endometrioides</b>

### **3.4 TRATAMIENTO QUIRÚRGICO**

En función de las categorías de riesgo de recidiva, la Sociedad Europea de Oncología Médica (ESMO) en su protocolo de práctica clínica 2013<sup>20</sup> propuso el siguiente tratamiento quirúrgico, (que a la vez es necesario para la estadificación quirúrgica):

<b>Estadio I</b>	I A G1 G2	Histerectomía con salpingectomia e ooforectomia bilateral
	I A G3	Histerectomía con salpingectomia e ooforectomia bilateral ± <b>linfadenectomia</b> pélvica y paraaórtica bilateral
	I B G1 G2 G3	Histerectomía con salpingectomia e ooforectomia bilateral ± <b>linfadenectomia</b> pélvica y paraaórtica bilateral
<b>Estadio II</b>		Histerectomía <b>radical</b> con salpingectomia e ooforectomia bilateral y <b>linfadenectomia</b> pélvica y paraaórtica bilateral
<b>Estadio III</b>		Citorreducción quirúrgica máxima, mientras se retiene buena “performance status” (calidad de vida)
<b>Estadio IV</b>	IV A	Exenteración pélvica anterior y posterior
	IV B	Abordaje terapéutico sistémico con cirugía paliativa

Una **histerectomía radical** incluye la resección del útero, el cérvix, los ovarios, las trompas de Falopio, los ganglios linfáticos y la parte superior de la vagina. La **exenteración pélvica** total incluye la resección en bloque de todo lo anteriormente mencionado más la extirpación de la vejiga y el recto.

En las recomendaciones de ESMO se ve que la **linfadenectomía** pélvica y paraaórtica es protocolo en el estadio II pero sigue siendo **controversial** en el **estadio I**<sup>20</sup>.

### **4. EVALUACIÓN DE LOS GANGLIOS LINFÁTICOS**

La mayoría de los casos de cáncer de endometrio (EC) se diagnostican en **Estadio I** con tasas de **sobrevivencia >95%** a los 5 años<sup>13</sup>. Sin embargo, la presencia de infiltración local o a distancia implica tasas de supervivencia mucho más bajas (68% y 17% respectivamente)<sup>13</sup>. La vía de metástasis más frecuente del carcinoma de endometrio es la linfática, particularmente por los ganglios pélvicos y paraaórticos.

El riesgo de invasión ganglionar depende del estadio, el grado de diferenciación y el tipo histológico. En el grupo de bajo riesgo, (los casos de Estadio IA con G1 o G2 de tipo endometrioide) la invasión linfática es poco frecuente, 3-5% <sup>21</sup>. Sin embargo, en los grupos de riesgo intermedio (Estadio IA G3 y IB G1/2) o alto (Estadio IB G3 o todos los de Estadio I de tipo no- endometrioide) el riesgo puede llegar a 20% <sup>21,22</sup>. La infiltración aislada de los ganglios paraaórticos es infrecuente, sobre todo en las mujeres de bajo riesgo. Sin embargo, en el caso de existir afectación de los ganglios pélvicos, la invasión de los paraaórticos puede llegar a 50% <sup>23</sup>.

Por lo tanto la evaluación de los ganglios linfáticos en el cáncer de endometrio es imprescindible para completar la estadificación del cáncer y es uno de los factores más importantes en determinar el pronóstico. Además, la presencia (o no) de metástasis puede identificar las pacientes que pueden sacar provecho de tratamiento adyuvante, es decir quimioterapia y radioterapia, o evitarlo de forma segura. Sin embargo el abordaje de la evaluación de los ganglios linfáticos sigue siendo controversial, sobre todo en las mujeres con carcinoma de endometrio en un estadio precoz <sup>13</sup>.

Hay varias formas de evaluar los ganglios linfáticos, entre ellas la **linfadenectomía total**, lo que es el gold standard actualmente, hacer un muestreo de ganglios pélvicos y paraaórticos, remover apenas los ganglios con sospecha de ser malignos o finalmente el **mapeo de ganglio centinela**, lo que será el objetivo del resto de este informe. Primero se analizarán algunos de los problemas de la linfadenectomía sistemática y después se considerará en lo que consiste el ganglio centinela y como podría ser mejor.

#### **4.1 LAS INCONVENIENCIAS DE LA LINFADENECTOMIA SISTEMÁTICA**

Hay controversia sobre el número exacto de ganglios para disecar y las localizaciones precisas, pero una linfadenectomía pélvica suele incluir la disección de por lo menos 10 ganglios por las zonas del obturador y de las iliacas externa, interna y común <sup>24</sup>. La linfadenectomía paraaórtica suele incluir la disección de ganglios en la región de la aorta y la vena cava inferior, hasta el nivel de la arteria mesentérica inferior o hasta el nivel de los vasos renales <sup>25</sup>.

Hay un desacuerdo sobre el valor de la linfadenectomía sistemática porque, como dice el Royal College of Obstetricians and Gynaecologists (RCOG) en su guía de práctica clínica 2016 <sup>25</sup> sobre el ganglio centinela en el cáncer de endometrio, ‘los ensayos clínicos aleatorizados de linfadenectomía pélvica sistémica no han mostrado un beneficio en cuanto a sobrevida total’ <sup>25</sup>.

En un ensayo clínico aleatorizado <sup>26</sup>, comparando “linfadenectomía pélvica sistemática” versus “no linfadenectomía” en pacientes con carcinoma de endometrio estadio I se encontró que aunque se podía realizar una mejor estadificación quirúrgica haciendo la linfadenectomía, no había una diferencia significativa en cuanto a sobrevida sin enfermedad ni sobrevida total entre los dos grupos <sup>26</sup>.

Otro ensayo clínico grande, el “**MRC ASTEC** ensayo clínico” <sup>22</sup>, que incluyó 85 centros en 4 países con 1408 mujeres llegó a la misma conclusión y por lo tanto que ‘**no se puede recomendar linfadenectomía pélvica sistémica por razones terapéuticas como parte de la cirugía primaria para mujeres con cáncer de endometrio estadio I**’ <sup>22</sup>.

Aun así, es importante recordar que una crítica de estos estudios es que apenas consideraron la linfadenectomía pélvica, y no la combinación de pélvica y paraaórtica<sup>27</sup>. Por lo tanto las mujeres en el grupo de linfadenectomía recibieron una linfadenectomía “incompleta”, lo que podría condicionar los resultados para que no hubiera un beneficio terapéutico de realizar la linfadenectomía<sup>27</sup>.

Además de no otorgar un aumento de sobrevida total a las pacientes, la linfadenectomía sistemática causa morbilidad significativa. Las complicaciones pueden incluir daño vascular y de los nervios, trombosis venosa profunda, linfedema y linfangitis, entre otras. **Dowdy et al.**<sup>28</sup> asociaron la **linfadenectomía** pélvica y paraaórtica con un **aumento de 100%** en la tasa de **complicaciones**. En cuanto a los gastos en los 30 días pos-quirúrgicos en las mujeres de bajo riesgo, en comparación con la histerectomía sola, había un aumento de 25% en el caso de la histerectomía con linfadenectomía pélvica y un aumento de 56% en el caso de la histerectomía con linfadenectomía pélvica y paraaórtica<sup>28</sup>.

En otra publicación **Yost et al.**<sup>29</sup> investigaron la prevalencia del **linfedema** en los miembros inferiores después de la estadificación quirúrgica del EC. Intentaron identificar los factores asociados con el linfedema y evaluar el efecto de la linfedema sobre la calidad de vida.

De 1048 pacientes operadas entre 1999 y 2008 en el “Mayo Clinic” (EEUU) 591 (después de exclusiones) respondieron a un cuestionario y de éstas había una prevalencia de linfedema de 47,0% (278 mujeres a promedio 6,2 años pos-cirugía)<sup>29</sup>. La prevalencia de linfedema fue 36,1% después de apenas histerectomía, y 52,3% después de histerectomía con linfadenectomía (pélvica y/o paraaórtica), dando un “**riesgo atribuible**” al **linfadenectomía de 23%**<sup>29</sup>. Sin embargo, dentro de la cohorte de LND no había un aumento significativo de riesgo de linfedema entre las mujeres que recibieron una LND pélvica y paraaórtica, en comparación con una LND apenas pélvica (52,4% vs. 49,4%; p=0,63)<sup>29</sup>. En múltiples “scores” la calidad de vida fue peor para las mujeres con linfedema.

Por lo tanto, la linfadenectomía causa mayor morbilidad y mayor gasto sin aportar un aumento en la sobrevida, sobre todo en las mujeres con cáncer de endometrio de bajo riesgo, en las cuales la invasión linfática es poco frecuente. Sin embargo, la evaluación de los ganglios linfáticos es importante, tanto para la estadificación quirúrgica completa, como para la planificación de tratamiento adyuvante y también para el pronóstico. La omisión total de disección y evaluación linfática podría causar una subestimación de metástasis y subtratamiento.

**Consecuentemente, ¿qué es el mapeo de ganglio centinela y cómo podría aportar mayor beneficio a estas mujeres?**

El mapeo de ganglio centinela se puede considerar como un compromiso entre la linfadenectomía total y la omisión completa de linfadenectomia. Idealmente, debería ser igual de eficaz que la linfadenectomía sistemática en la identificación de infiltración ganglionar, y a la vez reduciendo la morbilidad asociada con una cirugía tan extensiva como la linfadenectomía total.

## **4.2 LA TÉCNICA DEL MAPEO DE GANGLIO CENTINELA**

El ganglio centinela (**“sentinel lymph node” [SLN]**) se define como el primer ganglio de drenaje del tumor primario, el ganglio juxtauterino. La técnica de ganglio centinela se basa en el concepto de que el estado de infiltración (o no) del ganglio centinela refleja el estado de infiltración de los otros ganglios en la misma cadena ganglionar. Quiere decir, si el ganglio centinela se encuentra libre de metástasis, se puede deducir que el resto de la cadena ganglionar esté libre también y por lo tanto no hace falta extirpar más ganglios y la mujer evita las posibles complicaciones asociadas. En el caso del ganglio centinela estar infiltrado se puede proceder a hacer una linfadenectomía total, y/o proporcionar el tratamiento adyuvante apropiado<sup>30</sup>.

La técnica de ganglio centinela originó como parte del tratamiento del melanoma cutáneo y después para el cáncer de mama. Hoy en día se usa como el protocolo estándar para ambos tumores en estadios precoces<sup>25</sup>. El uso de ganglio centinela en el cáncer de vulva es cada vez más frecuente también<sup>31</sup> y el uso del ganglio centinela está en estudio tanto para el cáncer de endometrio como para el cáncer de cérvix.

Una diferencia entre la técnica en el caso del cáncer de endometrio, en comparación con el cáncer de mama, es que el útero es un órgano único en la línea media del cuerpo y tiene dos salidas de drenaje linfático, derecho e izquierdo. Por lo tanto en el caso del útero es importante encontrar el ganglio centinela de cada lado.

Después se detallarán las controversias sobre las variaciones, pero primero se explicará la técnica en general. Entonces, de forma muy resumida y generalizada, el mapeo de ganglio centinela, (en el contexto de la estadificación quirúrgica de EC), incluye la inyección de un tinte o trazador en una localización cercana al tumor para que se drene por el sistema linfático y se tiñan los primeros ganglios linfáticos de la cadena ganglionar, los ganglios centinela (SLN)<sup>30</sup>. El cirujano visualiza estos SLNs teñidos y se disecan.

Adicionalmente, siguiendo el protocolo de práctica clínica 2013 de ESMO<sup>20</sup>, para la estadificación quirúrgica completa, se realiza una hysterectomy con salpingectomy e ooforectomy bilateral ± linfadenectomy (LND) pélvica y paraaórtica, según el estadio del EC. Se mandan todos los ganglios disecados para evaluación histológica.

En función de los resultados de la evaluación de los ganglios, además de otros factores como el estadio del cáncer, el grado de diferenciación y el tipo histológico, se decide realizar (o no) el tratamiento adyuvante, (quimioterapia ± radioterapia)<sup>20</sup>.

## **4.3 ULTRA-ESTADIFICACIÓN**

Además de evitar la morbilidad de la linfadenectomía, otra ventaja del ganglio centinela es que la muestra contiene apenas uno o dos ganglios linfáticos y entonces se pueden examinar en más detalle. Esta evaluación histopatológica meticulosa o “ultra-estadificación” (“ultrastaging”) puede aumentar la sensibilidad para la detección de metástasis de baja volumen (“low volume metastasis” [LVM]) e identificar metástasis que no se habrían sido detectadas con la evaluación

histológica estándar con la tinción de hematoxilina- eosina<sup>32</sup>. Incluso se ha detectado hasta 8% más LVM con la ultra-estadificación de los SLN<sup>33</sup>.

En la evaluación estándar de los ganglios linfáticos, (en el contexto de la estadificación quirúrgica del EC), se corta el ganglio una sola vez, por el axis longitudinal, y se tiñe con hematoxilina-eosina (H&E) para determinar si contiene células tumorales metastásicas<sup>32</sup>. Si la tinción sale negativa, en el caso de los SLN, se procede a realizar la ultra-estadificación. Generalmente incluye la realización de cortes seriados, evaluados con la tinción de H&E, y una evaluación inmunohistoquímica (IHC) para buscar metástasis de baja volumen<sup>32</sup>.

La técnica de ultra-estadificación varía según la institución y todavía no hay un consenso formal. **Euscher et al.**<sup>33</sup>, en una publicación muy reciente, compararon **dos protocolos de ultra-estadificación** de SLN en EC, utilizados en un único centro en Texas (EEUU) durante 7 años. En total se evaluaron **529 SLN**, de 178 mujeres, que tenían EC de cualquier tipo y estadio y en las que se había encontrado por lo menos un SLN.

Primero se evaluaron los SLN con la técnica histológica común, seccionando los ganglios en cortes de 2mm, perpendiculares al eje mayor, y posteriormente evaluándolas con H&E. Todos los que salieron negativos (no infiltrados) se sometieron a uno de dos protocolos de ultra-estadificación. En **método 1**, se obtuvieron 3 cortes (1 de H&E y 2 sin tinción) a cada uno de 5 niveles cortados a intervalos de 250mm, (un total de **15 cortes adicionales**). **Método 2** fue una versión abreviada del método 1, y se instituyó debido a la gran cantidad de casos de EC, lo que superó la capacidad del laboratorio. En el método 2, se mantuvo el intervalo de 250mm, pero se obtuvieron los 3 cortes a apenas 1 de los 5 niveles (un total de **3 cortes adicionales**). En ambos los métodos, si los ganglios salieron negativos, se procedió a realizar una evaluación con IHC en un corte (en el primer nivel en el caso del método 1).

Se encontraron metástasis en 15,2% de los SLN (17% usando método 1 y 15% método 2), lo que es dentro del rango reportado en la literatura de la tasa de ganglios infiltrados (5,5- 24%)<sup>33</sup>. No había una diferencia significativa entre los métodos en cuanto a la tasa de detección de ganglios infiltrados ni el tamaño de metástasis encontradas aunque es importante recordar que eso podría ser por el número limitado de SLN positivos.

Con el uso de ultra-estadificación se detectaron 44% más SLN positivos (infiltrados) en comparación con la evaluación histológica común. (Con la evaluación común se detectaron 19 pacientes con ganglios infiltrados (10,6%) y este valor se aumentó a 27 pacientes (15,2%) usando la ultra-estadificación.) Esto traduce a un “upstaging” (aumentando el estadio diagnosticado) en 4,6% de pacientes.

Como conclusión, el estudio demostró una **mejoría en la detección de SLN positivos** usando la técnica de **ultra-estadificación**, en concordancia con estudios previos<sup>33</sup>. Un protocolo de ultra-estadificación más exhaustivo, como el método 1, no mostró ventajas significativas en comparación con el método 2, lo que fue más abreviado. Este método más acortado permite un mejor uso de recursos (en cuanto al laboratorio y el personal) y se podría instituir en un departamento de histología/patología de cualquier tamaño<sup>33</sup>.

Aun así, el coste de la ultra-estadificación puede ser importante para algunos centros y requiere bastante cantidad de recursos, en cuanto a tiempo y personal con experiencia. Hay centros que no se realiza la ultra-estadificación de SLN por estas razones<sup>34</sup>.

#### **4.4 METÁSTASIS DE BAJA VOLUMEN (LVM)**

Las metástasis que se encuentran con ultra-estadificación (después de un resultado negativo con la evaluación histológica habitual), son principalmente metástasis de baja volumen<sup>33</sup> (micrometástasis y células tumorales aisladas).

Según la sexta edición del protocolo del “American Joint Committee on Cancer” (AJCC) para la estadificación del cáncer de mama<sup>35</sup>, **macrometástasis** se definen como grupos de células tumores **>2,0mm**. **Micrometástasis (MM)** son **<=2,0mm** pero **>0,2mm** y/o >200 células. Células tumorales aisladas (**ITCs**) son células individuales o pequeños grupos de <200 células y son **<= 0,2mm**. Se pueden detectar las ITCs con H&E o por IHC<sup>35</sup>.

Para la estadificación de cáncer de mama, en el AJCC protocolo no se consideran las ITCs como ganglios positivos. Se usa “p” para la evaluación de anatomía patológica y “N” para los ganglios (“nodes”) como parte de la clasificación TNM. Por lo tanto se consideran ganglios negativos con la presencia de ITCs como pN0 (i+). Las MM se consideran como ganglios positivos: pN1mi. Las macrometástasis en 1-3 ganglios axilares se designan como pN1a<sup>35</sup>.

La 7<sup>a</sup> edición del AJCC protocolo no asigna las mismas categorías de la clasificación TNM para las metástasis linfáticas en el EC<sup>36</sup>. Sin embargo, Holloway et al.<sup>37</sup> publicaron muy recientemente una revisión de la literatura con recomendaciones de la Sociedad de Oncología Ginecológica de los EEUU (SGO) en la que se sugirió el uso de una nomenclatura TNM del mismo tipo, (pN0 (i+) o pN1mi), en los ensayos clínicos, para poder investigar mejor el significado clínico de las metástasis de baja volumen, en comparación con las macrometástasis, en el EC<sup>37</sup>. No está claro todavía si se debería considerar las ITCs y las MM como FIGO estadio III o no<sup>37</sup>.

#### **4.5 EL SIGNIFICADO CLÍNICO Y TRATAMIENTO DE LAS LVM**

Las LVM representan una proporción significativa de todas las metástasis de los SLN<sup>38</sup>; recientemente Clinton et al.<sup>39</sup> encontraron que 30% de todas las metástasis ganglionares, (incluyendo 50% de las metástasis en SLN) fueron LVM. Además, concluyeron que las pacientes con sólo metástasis de baja volumen tengan más probabilidad, de forma significativa, de tener un carcinoma de tipo endometrioide de grado 1 con <50% de invasión del miometrio, los cuales son características de “bajo riesgo”<sup>39</sup>.

Sin embargo no hay un consenso sobre la influencia de las LVM en el pronóstico de las pacientes con EC<sup>40</sup>. Además, no se ha determinado definitivamente si las pacientes con LVM, sobre todo las que tienen apenas ITCs, requieren o no tratamientos adyuvantes.

Plante et al.<sup>38</sup> publicaron un ensayo recientemente para evaluar el tratamiento adyuvante en pacientes con EC con ITCs en los SLNs y determinar si la presencia de ITCs tiene un impacto en el pronóstico. Fue un estudio prospectivo, entre 2010 y 2015, en un único centro, en Quebec

(Canadá). Se incluyeron 519 pacientes con EC de cualquier tipo, estadio y grado. Se encontraron SLN metástasis en 85 pacientes (16,4%), y de estas 51% fueron macrometástasis, 13% MM y 36% ITCs. Por lo tanto, en total 49% de todas las metástasis en los SLN fueron LVMs.

De las 31 pacientes con **ITCs**, **35,5%** recibieron **quimioterapia ± radioterapia pélvica (WPRT)**, 32,3% recibieron WPRT y 32,3% recibieron apenas braquiterapia o no recibieron tratamiento adyuvante. Pacientes con ITCs recibieron menos quimioterapia y WPRT de forma significativa, que las pacientes con **macrometástasis (83,7% recibieron quimioterapia ± WPRT y 67,4% recibieron WPRT)**. La principal limitación fue que la indicación para tratamiento no fue estandarizada <sup>38</sup>.

La sobrevivencia sin progresión del cáncer (“**progression free survival**” [PFS]) a los 3 años fue **95,5%** para las pacientes con **ITCs**, lo que es parecido al valor para pacientes con SLN negativos (87,6%) y con MM (85,5%), pero mejor, de forma significativa, que pacientes con **macrometástasis (58,5%)** ( $p=0,0012$ ) <sup>38</sup>.

Apenas 1/31 (3,2%) pacientes con ITCs tuvo una recidiva y fue una paciente con un carcinosarcoma de 7cm de estadio IB. Ninguna de las pacientes con ITCs y EC de tipo endometrioide tuvo una recidiva y tampoco la tuvieron las 10 pacientes con ITCs que no recibieron tratamiento adyuvante o recibieron apenas braquiterapia.

Los autores concluyeron <sup>38</sup> que todavía es prematuro ignorar la presencia de ITCs, dado la ausencia de datos a largo plazo. Sin embargo, someter a las pacientes a la morbilidad de tratamiento adyuvante agresivo puede ser sobretratamiento y probablemente se podría evitar. Pacientes con EC e ITCs en los SLN tienen un pronóstico excelente. Se debería indicar el tratamiento adyuvante en función de factores uterinos y la histología, y no solo por la presencia de ITCs. Las pacientes con ITCs, pero por lo demás con EC de bajo riesgo, probablemente sacarán pocos beneficios de tratamientos adicionales <sup>38</sup>. Hacen falta más ensayos para confirmar estos resultados. Una evaluación estandarizada de los SLN en EC podría permitir la evaluación de más casos, de múltiples instituciones, para poder determinar la importancia del tamaño de la metástasis sobre el pronóstico de la paciente <sup>33</sup>.

## **5. ACTUALIZACIÓN BIBLIOGRÁFICA DEL MAPEO DE GANGLIO CENTINELA**

### **5.1 MÉTODOS**

Ya que se ha resumido la técnica del mapeo de SLN y se ha explicado la ultra-estadificación y las LVM, ahora se va a proceder con una actualización bibliográfica acerca del mapeo de SLN en EC. Para encontrar la más reciente información se recurrió a **PubMed** y se hizo una búsqueda usando las siguientes palabras clave: “**sentinel lymph node endometrial cancer**”. Se encontraron 300 artículos, con el más viejo publicado en Agosto 1996, hace 21 años. En los últimos 5 años había 168 artículos, con 122 artículos en los últimos 3 años, 95 en los últimos 2 años y **57 artículos en los últimos 12 meses**, específicamente del 01/08/2016 hasta el 01/08/2017. Cada año parece que se están publicando más artículos y esto muestra que el ganglio centinela en el cáncer de endometrio es un tema de gran actualidad.

Para elaborar esta última parte del trabajo se enfocó principalmente en los artículos del último año, (dados que son los más actuales y que se puede esperar que tomen en cuenta los ensayos clínicos y trabajos publicados anteriormente), publicados en inglés, exclusivamente sobre EC y con el mapeo de SLN como su enfoque principal. El objetivo no fue comparar las publicaciones, dado que se tratan de tantos sub-temas diferentes, sino que apenas hacer una actualización del ganglio centinela, en cuanto a los temas de estudio recientes y los resultados y conclusiones obtenidos.

## **5.2 CONTROVERSIAS ACTUALES**

Al leer la literatura sobre el ganglio centinela, me parece que surgen las principales cuestiones, y son éstas las que voy a intentar responder en la siguiente actualización bibliográfica:

Primero, el uso del ganglio centinela es apenas útil si se puede detectar, con seguridad, los ganglios infiltrados. Por lo tanto, antes de todo hace falta investigar:

>> **¿El mapeo de ganglio centinela es efectivo o no en la detección de los ganglios infiltrados?**

Luego, para optimizar la técnica del ganglio centinela surgen las preguntas:

>> **¿Cuántos ganglios se deberían disecar y de dónde?**

>> **¿Cuál es el mejor tinte o trazador?**

>> **¿Cuál es el mejor sitio de inyección del tinte?**

>> **¿Cuál es el mejor abordaje quirúrgico?**

>> **¿El mapeo de SLN tiene otras ventajas en comparación con la LND?**

>> **¿El mapeo de ganglio centinela es sólo apropiado para pacientes de bajo riesgo?**

## **5.3 LA EFECTIVIDAD DEL GANGLIO CENTINELA**

El primero punto de debate es si el mapeo del SLN es efectivo o no. Esta precisión diagnóstica se determina principalmente por:

-la **tasa de detección** (total): el porcentaje de pacientes en las que se identifica al menos un ganglio centinela

-la **tasa de detección bilateral**: el porcentaje de pacientes en las que se identifica al menos un ganglio centinela cada lado, (derecha e izquierda)

-la **sensibilidad**: la proporción de metástasis ganglionares que se identifican

Sensibilidad = positivos verdaderos / positivos verdaderos + falsos negativos

-la **tasa de falsos negativos**: la proporción de mujeres con metástasis ganglionares cuya ganglio centinela había sido informada como negativa

Para asegurar una estadificación correcta el mapeo de SLN debe tener una alta tasa de detección de los SLN, una alta sensibilidad en la detección de metástasis y una baja tasa de falsos negativos. En los ensayos clínicos se suele realizar linfadenectomía pélvica ± paraaórtica para validar los resultados del mapeo de SLN<sup>41</sup>.

Hay ensayos clínicos de centros únicos retro- y prospectivos, unos meta-análisis y por lo menos dos ensayos clínicos prospectivos multi-céntricos (SENTI-ENDO<sup>42</sup> y FIRES<sup>43</sup>) que se tratan de este tema y generalmente se han establecido que sí que el mapeo de SLN es efectivo: tiene tasas aceptables de detección, sensibilidad y falsos negativos:

**Abu-Rustum et al.**<sup>30</sup> publicaron uno de los primeros estudios en 2009, de 42 pacientes. Consiguieron una tasa de detección de 86%. No había falsos negativos y por lo tanto había una sensibilidad de 100%<sup>30</sup>.

En 2011 **Khoury-Collado et al.**<sup>44</sup> mostraron que, usando una inyección cervical, fue tres veces más probable encontrar células metastásicas en los SLN que en otros ganglios seleccionados al azar. Eso apoya el uso del mapeo de SLN en el EC y los autores concluyeron que ‘usando el mapeo de SLN como parte de la estadificación quirúrgica puede aumentar la probabilidad de detectar las metástasis en los ganglios linfáticos’<sup>44</sup>.

**Ballester et al.**<sup>42</sup> publicaron en 2011 un ensayo clínico prospectivo, multi-céntrico, de cohortes, “SENTI-ENDO” para analizar la tasa de detección y la precisión diagnóstica del mapeo de SLN. Se incluyeron 133 pacientes con EC de estadio I o II, de 9 centros en Francia. Se utilizó laparotomía o laparoscopía y se emplearon una inyección cervical con la combinación de azul patente y tecnecio.

Se consiguió una **tasa de detección de 89%**<sup>42</sup>. Considerando el hemi-pelvis como la unidad de análisis se calculó una sensibilidad de 100% y un valor predictivo negativo (VPN) de 100%, pero considerando la paciente como la unidad de análisis, la **sensibilidad fue 84%** y el VPN 97%. Los autores concluyeron que el mapeo de SLN podría ser un terreno medio entre la LND sistemática y al otro lado la ausencia de disección, en pacientes con EC de riesgo bajo o intermedio<sup>42</sup>.

**Kang et al.**<sup>45</sup> en su **meta-análisis** en 2011 de 26 estudios, (que incluyeron 1101 procedimientos de mapeo de SLN), calcularon una **tasa de detección de 78%** y una **sensibilidad de 93%**, aunque se notaron, de forma significativa, “efecto de pequeños ensayos clínicos” (“small-study effects”), sobre las tasas de detección<sup>45</sup>. Este efecto es un tipo de parcialidad que se puede ocurrir en estudios pequeños, muchas veces magnificando los resultados.

**Bodurtha Smith et al.**<sup>46</sup> publicaron un **meta-análisis** reciente, que procesó los datos de 55 ensayos (que incluyeron 4915 mujeres) sobre el mapeo de SLN en EC. Se reportó una **tasa de detección pélvica unilateral de 81%, bilateral de 50%** y una tasa de detección paraaórtica de 17%. La **sensibilidad** para detectar metástasis fue **96%**. Los autores concluyeron que el mapeo de SLN es factible, detecta las metástasis linfáticas con una alta sensibilidad y que se puede considerar **una alternativa estándar** en la estadificación de mujeres con EC<sup>46</sup>.

**Lin et al.**<sup>41</sup> publicaron este año un **meta-análisis** de 44 ensayos clínicos incluyendo 2236 mujeres sobre el mapeo de SLN en EC. Calcularon una **tasa de detección total de 83%, una bilateral de 56%** y una **sensibilidad de 91%**. El uso de ICG subió la tasa de detección a 93% y el uso de cirugía robótica la subió a 86%<sup>41</sup>. Los autores concluyeron que los resultados de este meta-análisis proporcionan evidencia importante de que el mapeo de SLN es un **método factible y preciso** y tiene buenos resultados en cuanto a su utilidad diagnóstica para la evaluación linfática en EC<sup>41</sup>.

**Rossi et al.**<sup>43</sup> publicaron recientemente los resultados del “**FIRE5 trial**”, un ensayo clínico multicéntrico, prospectivo, de cohortes que se había realizado de Agosto 2012 a Octubre 2015. Se presenta como el **mayor ensayo clínico prospectivo** sobre el mapeo de SLN en EC hasta la fecha <sup>43</sup>. El objetivo fue medir la sensibilidad y VPN del mapeo de SLN en comparación con el gold estándar de linfadenectomía completa en la detección de metástasis linfáticas en EC.

Incluyeron **385 pacientes** con EC estadio I de cualquier histología o grado y 18 cirujanos de 10 centros (de varios tipos) en los EEUU. Se utilizaron cirugía robótica y una inyección cervical de ICG. Después del mapeo de SLN se realizó una LND pélvica ± paraaórtica. Los SLNs se analizaron por ultra-estadificación.

Se realizó LND pélvica en 340 pacientes y consiguieron una **tasa de detección** total de **86,2%** (293/340). 41 pacientes tuvieron ganglios metastásicos, 36 de éstas tuvieron  $\geq 1$  SLN y se detectaron metástasis en 35/36 dando una **sensibilidad** de **97,2%** y un VPN de 99,6% <sup>43</sup>. Los autores concluyeron que **el mapeo de SLN con ICG tiene un alto nivel de precisión en el diagnóstico de metástasis linfáticas de EC y que se puede reemplazar linfadenectomía en la estadificación de EC, de forma segura** <sup>43</sup>.

Por lo tanto se ha mostrado que el mapeo de SLN puede ser muy efectivo en la detección de ganglios infiltrados. Aun así, hay una **curva de aprendizaje importante** <sup>47</sup> y la experiencia del cirujano es un factor imprescindible en la efectividad del mapeo del SLN <sup>47</sup>. **Kang et al.**<sup>45</sup> en su metaanálisis observaron una **heterogeneidad significativa** entre los resultados de diferentes estudios <sup>45</sup>.

Hay centros en los EEUU donde se hacen el mapeo de SLN hace muchos años y tienen mucha experiencia; por ejemplo el “Memorial Sloan-Kettering Cancer Center” (MSKCC) en Nueva York ha publicado muchos artículos importantes y se está investigando el mapeo de SLN en el contexto de EC desde por lo menos 2005 <sup>44</sup>.

Sin embargo, hay muchos centros en el mundo donde solo ahora se está empezando a probar el mapeo de SLN. Hay estudios incluso en los últimos 12 meses, de diferentes países, en los que se están publicando sus primeras experiencias con el mapeo de SLN en el EC <sup>48,49</sup>. Se suele haber tasas de detección más bajas al principio, pero se mejoran con la experiencia <sup>47</sup>. Por ejemplo **Biliatis et al.**<sup>34</sup> en su estudio reciente de factibilidad, en un centro en Grecia, lograron una **tasa de detección** total de apenas **46,6%** en las primeras 15 pacientes, pero eso **mejoró bastante** durante el ensayo hasta **97,4%** en las últimas 39 pacientes. Los autores atribuyen eso a la curva de aprendizaje. Sin embargo, la tasa de detección bilateral no mejoró tanto, y se permaneció constante por todo el ensayo, (31/54 o 57,4%)<sup>34</sup>.

En conclusión, se ha visto que sí que el mapeo de SLN es efectivo en la detección de metástasis ganglionares, pero el cirujano hace falta experiencia para conseguir las tasas de la literatura.

#### **5.4 ¿NÚMERO DE GANGLIOS PARA REMOVER Y DÓNDE?**

Como el útero es un órgano único en la línea media del cuerpo y tiene dos salidas de drenaje linfático, derecho e izquierdo, se espera encontrar por lo menos dos SLNs, uno de cada lado. Sin

embargo, la tasa de detección bilateral suele ser más baja que la tasa de detección unilateral: ¿qué se debería hacer en caso de no encontrar un SLN un lado?

En 2012 **Barlin et al.**<sup>50</sup> propusieron un algoritmo quirúrgico para usar en el mapeo de SLN, que es más completo que simplemente la disección de los ganglios centinela. El algoritmo es lo siguiente<sup>50</sup>:

- 1. Evaluación y lavado del peritoneo y de la serosa**
- 2. Evaluación retroperitoneal incluyendo la disección de todos los SLNs encontrados (“mapeados”) además de cualquier ganglio sospechoso independientemente del mapeo.**
- 3. Si no se ha encontrado un SLN en uno de los hemi-pelvis, realización, en ese hemi-pelvis, de una linfadenectomía (LND) (“side-specific LND”) de la región pélvica (iliaca externa, iliaca interna y obturador), inter-iliaca y de la iliaca común. Realización (o no) de la LND paraaórtica por decisión del cirujano.**

Un “side-specific LND” es por ejemplo que se encuentra un SLN derecho, pero no izquierdo, y por lo tanto se realiza una LND pélvica apenas del lado izquierdo. Un objetivo del algoritmo fue detectar más ganglios infiltrados (que apenas el mapeo de SLN) y por lo tanto mejorar la sensibilidad y tasa de falsos negativos, (sin causar tanta morbilidad como la LND completa bilateral).

**Barlin et al.**<sup>50</sup> aplicaron el algoritmo en un cohorte de 498 pacientes. Disecaron un promedio de 3 SLNs y en total un promedio de 8 ganglios por paciente<sup>50</sup>. Consiguieron una tasa de detección de 81% y una tasa de detección bilateral pélvica de 51%. Tuvieron resultados prometedores: con el mapeo de SLN se encontraron 7 falsos negativos, dando una **sensibilidad de 85,1%** y con la aplicación del **algoritmo se subió la sensibilidad a 98,1%**<sup>50</sup>. Había apenas un falso negativo con la aplicación del algoritmo, que fue una paciente con un ganglio positivo paraaórtico aislado con un SLN pélvico negativo y 7 ganglios no-SLNs pélvicos negativos.

Concluyeron que el algoritmo producía mejores resultados que el mapeo de SLN sólo, y que pueda ser una transigencia en el contexto de las controversias actuales sobre la estadificación quirúrgica en EC<sup>50</sup>. Podría eliminar la necesidad de LND completa bilateral en la mayoría de pacientes y además tiene una sensibilidad aceptable.

El **aggoritmo fue incluído** en los “**National Comprehensive Cancer Network (NCCN) guidelines**”<sup>51</sup> para EC en **2014** y desde entonces su utilización es el estándar en el mapeo de SLN. Por ejemplo en el reciente multi-céntrico “FIRE trial” **Rossi et al.**<sup>43</sup> concluyeron que sus buenos resultados fueron dependientes sobre la disección de todos los ganglios sospechosos y una LND “side-specific” en un hemi-pelvis que no se mapea (además del mapeo de SLN realizado por un cirujano con experiencia)<sup>43</sup>.

Otra controversia está relacionada con las vías de drenaje del útero. Hasta ahora se ha considerado que el objetivo fue encontrar dos SLNs, uno cada lado, ¿pero eso es suficiente?

**Geppert et al.**<sup>53</sup>, en su publicación reciente, confirmaron la presencia de **dos vías linfáticas pélvicas**, la vía superior paracervical (“upper paracervical pathway” [UPP]) con drenaje a los ganglios mediales externos y/o del obturador, y la vía inferior paracervical (“lower paracervical pathway” [LPP]) con drenaje a los ganglios iliacos internos y/o pre-sacrales. Obtuvieron una tasa de

detección bilateral de  $\geq 1$  vía pélvica en 98% y una tasa de detección bilateral de ambas vías en 30%; el LPP se detectó menos frecuentemente que el UPP. 19% de pacientes tuvieron **metástasis ganglionares**, y de éstas **casi un tercio** las tuvieron por el **LPP**<sup>53</sup>.

Dado esta anatomía linfática del útero, concluyeron que en el mapeo de SLN se debiera aspirar a la detección bilateral de SLN en ambos el UPP y el LPP y que en la ausencia de SLN en el LPP una LND presacral pudiera ser necesaria<sup>53</sup>. Esto es un cambio del abordaje estándar; muchos autores consideran que una LND pélvica completa incluye la disección de ganglios apenas por la vía del UPP<sup>54</sup>.

**Persson et al.**<sup>54</sup> (del mismo equipo en Suecia que Geppert et al.<sup>53</sup>) recientemente publicaron un **nuevo algoritmo** quirúrgico del mapeo de SLN, basado en la anatomía linfática e incluye la identificación bilateral de SLN por ambas vías (UPP y LPP). Fue un estudio prospectivo de 102 mujeres con EC de alto riesgo. Se definió el “éxito técnico” como la presencia bilateral de trazador en el UPP y el LPP y en el caso de no identificar el trazador en las 4 vías, se realiza la re-inyección del trazador para mejorar el éxito técnico.

La tasa de **detección bilateral**, (la detección de por lo menos un SLN cada lado, o del UPP o del LPP), fue **88%** (1 inyección) y **96%** (incluyendo la re-inyección del trazador si necesario), lo que es más alto que en estudios previos, que consiguieron una tasa de 50-88%. La tasa de detección bilateral del UPP y el LPP (quiere decir, de las **4 vías**), fue **36%** (1 inyección) y **66%** (re-inyección). Todos los SLN se encontraron en la pelvis. Se encontraron 24 pacientes (23,5%) con ganglios infiltrados. De éstas pacientes 8/24 (33,3%) tuvieron metástasis pre-sacrales (por la vía LPP). No había falsos negativos, dando una **sensibilidad de 100%**<sup>54</sup>.

Los autores<sup>54</sup> concluyeron que el **algoritmo**, incluyendo una disección presacral y re-inyección del trazador, es **reproducible, factible, seguro y proporciona una alta tasa de detección** del SLN e identificó todas las pacientes con metástasis linfáticos. La **re-inyección** del trazador llevó a **la tasa más alta de éxito técnico usando ICG en la literatura de EC hasta ahora**. La presencia de metástasis linfáticas por la vía del LPP apoya la identificación de SLNs pre-sacrales y, en el caso de no identificar un SLN, la LND pre-sacral, como una parte integral del mapeo de SLNs pélvicos, en las pacientes con EC de alto riesgo<sup>54</sup>.

Por lo tanto, en cuanto a la **localización** de los SLN, se ha visto que es importante considerar el LPP además del UPP. De hecho, otra ventaja del mapeo de SLN es que puede identificar ganglios infiltrados que se encuentran fuera de las zonas típicas de LND. Eso ocurrió en 20% de pacientes en el ensayo multi-céntrico “Fires”<sup>43</sup>.

En la **gran mayoría** de pacientes con EC se encuentran **todas los SLN en la región pélvica**, en algunas se encuentran SLN en la región pélvica y además en la paraaórtica, y en un grupo muy reducido se encuentran SLN en apenas la región paraaórtica. **Barlin et al.**<sup>50</sup> por ejemplo, de 401 pacientes con  $\geq 1$  SLN identificado, en 96% se identificaron SLNs apenas en la región pélvica, en 4% en ambas regiones, y en 0,5% en apenas la región paraaórtica<sup>50</sup>.

En cuanto a los ganglios positivos, se suelen seguir un patrón parecido: en la mayoría son apenas pélvicos, en algunas pacientes son ambos pélvicos y paraaórticos y en apenas 1-3% pacientes son paraaórticos aislados (con ganglios pélvicos negativos)<sup>50</sup>.

En un ensayo de 1942 pacientes, dedicado exclusivamente a este tema, **Abu-Rustum et al.**<sup>55</sup> mostraron que en el caso de tener ganglios pélvicos negativos, aproximadamente **1%** de pacientes tienen **ganglios paraaórticos positivos de forma aislada** en la estadificación quirúrgica del EC y que esta tasa baja parece ser igual para EC de bajo o alto grado<sup>55</sup>.

**Kumar et al.**<sup>56</sup> en un estudio de 514 mujeres de riesgo intermedio o alto, encontraron que 17% de mujeres tuvieron ganglios pélvicos positivos y entre ellas, 51% tuvieron además ganglios paraaórticos infiltrados. En la ausencia de metástasis pélvicas, **3%** tuvieron **metástasis paraaórticas aisladas**<sup>56</sup>.

Por lo tanto, la evaluación linfática pélvica es lo más importante, pero es útil evaluar también los ganglios paraaórticos. No identificar las metástasis paraaórticas puede resultar en el potencial sub-tratamiento de la paciente. Algunos autores recomiendan la LND paraaórtica para pacientes de alto riesgo<sup>37</sup>. Sin embargo no se ha llegado a un consenso sobre la LND paraaórtica y es uno de los procedimientos menos estandarizados en EC<sup>50</sup>.

## **5.5 EL TINTE O TRAZADOR**

En cuanto al tinte o trazador para el mapeo de SLN, primero se experimentó con **tinte azul** (azul isosúlfan, azul metíleno y azul patente) y el trazador isotopo radiactivo **tecnecio-99m** (Tc-99m). Más recientemente se ha surgido el uso del **agente fluorescente** verde de indocianina (“indocyanine green” [ICG]).

El tipo de tinte azul empleado depende muchas veces de la disponibilidad. Azul isosúlfan es autorizado por el FDA para uso en el mapeo de SLN<sup>37</sup>. Azul metíleno es una alternativa más barata en comparación con el azul isosúlfan pero su uso en el mapeo de SLN es “off-label” (no está autorizado por el FDA). Típicamente se inyecta 3-5cm de una solución de 1% en el cérvix, el tinte pasa inmediatamente a las vías linfáticas y se acumula en los SLNs dentro de 10-20 minutos pos-inyección<sup>37</sup>. Un atraso en la visualización de los SLNs teñidos puede causar una baja tasa de detección.

La ventaja del **tinte azul** es que no se requiere equipamiento especial y se pueden detectar los ganglios teñidos con **visualización directa**. Las desventajas principales son el coste, la disponibilidad limitada (del azul isosúlfan), y el riesgo de **anafilaxis**<sup>37, 57</sup>. Se puede pre-medicar las pacientes para minimizar el riesgo y se deberían monitorizar durante una hora pos-inyección.

**Lin et al.**<sup>41</sup> observaron **reacciones alérgicas** al tinte azul en **0,14-3%** de pacientes, incluyendo urticaria, habones azules, eritema, erupciones cutáneas, colapso cardiovascular y choque anafiláctico. Otras desventajas son el tatuaje temporal de la piel, la coloración azul del campo quirúrgico (en el caso de inyección peri-tumoral), la tinción azul de la orina hasta 24 horas y que el tinte azul puede interferir con la medición de la saturación de oxígeno, causando mediciones falsamente bajas.

El **radioisótopo Tc-99m** es otro de los trazadores tradicionales en el mapeo de SLN. Se suele inyectar un total de 1ml de 1mCi de Tc-99m y para la detección del Tc-99m se puede realizar una linfoцитografía o usar SPECT/ TAC para un mapeo linfático preoperatorio<sup>37</sup>. Luego hace falta usar una sonda de captación de las ondas gamma para la detección intraoperatoria de los ganglios radiactivos.

Las **ventajas** del radioisótopo Tc-99m es que la señal puede **penetrar por tejidos profundos**, lo que puede ser útil en pacientes con abundante tejido adiposo y un drenaje linfático impredecible. Además, puede **permanecer más tiempo** en el SLN que el tinte azul, lo que facilita la detección de los SLNs<sup>58</sup>.

Las **desventajas** del radioisótopo incluyen la necesidad de **irradiar** a la paciente y al personal y la coordinación necesaria con el departamento de Medicina Nuclear. Además, generalmente la paciente requiere la inyección y el posterior linfoцитografía un día antes de la cirugía<sup>44</sup>, lo que es **menos cómodo** para la paciente.

El **ICG** es un marcador **fluorescente** aceptado por la FDA desde 1959 pero su utilización en el mapeo de SLN es “off-label”. Se suele inyectar 2-4ml de una solución de 0,5- 1,25 mg/ml y para su visualización hace falta un sistema de imágenes en el espectro de infrarrojos cercanos (“near infrared” [NIR]) para captar la señal fluorescente emitida por el ICG<sup>37</sup>. Algunos centros<sup>54</sup> usan el sistema intra-operatorio de imágenes de fluorescencia NIR “**Firefly™ mode**” en el “da Vinci Si® Surgical System”. Muchos otros centros no tienen estos recursos pero hay también sistemas de captación de fluorescencia NIR para abordajes laparoscópicos y abiertos.

**ICG** es altamente soluble y por eso se une fácilmente a las proteínas plasmáticas y tiene una predisposición por tejido linfático<sup>59</sup>. Permite la identificación de las vías linfáticas además de los ganglios linfáticos; una ventaja en comparación con el Tc-99m. La señal del ICG penetra los tejidos profundos, pero también permite visualización durante la disección de los SLN; por ende **sumando las ventajas del tinte azul y del radioisótopo**.

Además, el ICG no tiene las desventajas del tinte azul y Tc-99m: el riesgo de anafilaxis es muy bajo<sup>37</sup> y no es radioactivo. Las únicas inconveniencias del ICG es la necesidad de equipamiento especial para su visualización y que se contraindica en pacientes con **alergia severa al iodo** o con insuficiencia hepática, dado su excreción por el hígado<sup>37</sup>.

En cuanto a las tasas de detección, el tinte azul sólo no permite tasas de detección tan altas<sup>41</sup>. La combinación de tinte azul con Tc-99m es más efectiva que el tinte azul sólo y puede ser más fácil que el Tc-99m sólo porque los SLNs teñidos azules son identificados por visualización directa<sup>58</sup>.

Sin embargo, el **ICG** tiene **tasas de detección iguales o mejores** que la combinación de Tc-99m y tinte azul y dado eso, más sus otras ventajas, el ICG suele ser el trazador más usado y recomendado actualmente:

**Ruscito et al.**<sup>60</sup> en su reciente meta-análisis de 45 estudios (incluyendo 538 pacientes), para comparar ICG con los trazadores tradicionales, encontraron que el ICG tiene una tasa de detección total y bilateral más alta de forma significativa que el tinte azul sólo. No había diferencias

significativas entre las tasas de detección total y bilateral del ICG en comparación con la combinación de tinte azul y Tc-99m. Por lo tanto, dado esta **equivalencia** y la facilidad del uso y la seguridad del ICG, los autores consideran que el **ICG** pueda ser **preferible** a la combinación de trazadores tradicionales<sup>60</sup>.

**Bodurtha Smith et al.**<sup>46</sup> en su meta-análisis reciente de 55 estudios, encontraron que el uso de **ICG** **aumentó la tasa de detección bilateral** en comparación con el tinte azul. Concluyeron que los resultados actuales apoyan el uso de ICG<sup>46</sup>.

Como parte de su meta-análisis reciente, **Lin et al.**<sup>41</sup> realizaron un análisis de sub-grupos y se encontró una **tasa de detección total de 93% y bilateral de 78%** en el sub-grupo de **ICG** (en comparación con 86% y 56% para una combinación de tinte azul y tecnecio-99m y 76% y 44% para tinte azul sólo). La sensibilidad fue 92% para tinte azul y Tc-99m (y 90% para tinte azul y 87% para ICG)<sup>41</sup>. Los autores concluyeron que ICG es una **alternativa factible** a los trazadores más tradicionales en el mapeo de SLN y que se está aumentando en popularidad.

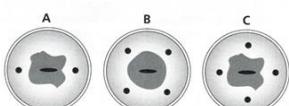
**Papadia et al.**<sup>61</sup> publicaron recientemente un ensayo multi-céntrico retrospectivo de 342 mujeres con EC estadio I, de 5 centros europeos, para comparar ICG (195 casos) con la combinación de Tc-99m y tinte azul (147 casos), ambos con inyección cervical. Se empleó laparoscopía en la mayoría de casos en ambos cohortes (86,4% Tc-99m y 95,4% ICG). La tasa de detección total fue 97,3% para Tc99m+ tinte azul y 96,9% para ICG (no significativo). Sin embargo la **tasa de detección bilateral fue 84,1% para ICG, más alta de forma significativa** que la tasa de 73,5% para Tc-99m+tinte azul<sup>61</sup>. Los autores concluyeron que sus resultados apoyan el uso de ICG en el mapeo de SLN usando laparoscopía en mujeres con EC estadio I<sup>61</sup>.

En conclusión el ICG se puede considerar el trazador más recomendable actualmente, dado las altas tasas de detección, además de su baja toxicidad y comodidad de uso, que no obliga su administración en un entorno controlado.

## 5.6 LA LOCALIZACIÓN DE INYECCIÓN

Otra controversia es la localización de la inyección del tinte o trazador. Se han investigado tres localizaciones principales: la inyección cervical, la endometrial usando histeroscopía y la inyección uterina en el subserosa o en el miometrio. Sin embargo, en el último año la mayoría de los ensayos clínicos han usado la inyección cervical<sup>49, 53, 54, 66, 70</sup>.

Hay varias opciones para la localización de las inyecciones cervicales: se pueden hacer a las 3 y 9 horas (A), a las 2, 4, 8 y 10 horas (B) o a las 12, 3, 6 y 9 horas (C). (Figura 1)<sup>62</sup>



(Figura 1)

Lo más común parece ser la inyección a las 3 y 9 horas y se suele realizar una inyección superficial (2-3mm) y otra profunda (a 1-2cm)<sup>44</sup>.

La inyección cervical tiene algunas ventajas: en la mayoría de pacientes con EC el cérvix no se está afectado por deformidades uterinas como leiomiomas u otros tumores. Además, se puede realizar fácilmente al principio de la cirugía, cuando la paciente esté anestesiada<sup>44</sup>. La desventaja de la inyección cervical es que mapea principalmente la mitad inferior del útero y puede ser inefectivo en el mapeo de un tumor del fondo del útero, y se puede ser menos efectivo en mapear la zona paraaórtica.

Hay algunos ensayos en los que se han usado otras localizaciones. Por ejemplo **Niikura et al.**<sup>58</sup> emplearon una inyección **endometrial** por histeroscopía, en combinación con un radioisótopo, y mostraron que puede ser efectiva en el mapeo de la zona paraaórtica. Sin embargo, la inyección endometrial usando histeroscopía es una técnica más complicada y no se ha empleado tanto<sup>44</sup>. Además se suelen realizar histeroscopías sin anestesia, lo que es menos cómodo para la paciente.

En cuanto a las tasas de detección, **Kang et al.**<sup>45</sup>, en 2011, en su meta-análisis de 26 publicaciones, concluyeron que el uso de **inyección cervical** se asoció a un **aumento de la tasa de detección**, en comparación con el uso de una inyección histeroscópica lo que se asoció con un descenso en la tasa de detección y la inyección subserosa lo que se asoció con un descenso en la sensibilidad<sup>45</sup>.

**Bodurtha Smith et al.**<sup>46</sup> en su meta-análisis reciente de 55 estudios encontraron que la inyección cervical (con ICG) **aumentó la tasa de detección bilateral** (pérvica) pero disminuyó la tasa de detección paraaórtica, en comparación con técnicas alternativas. Aun así, concluyeron que la literatura actual apoya el uso de inyección cervical (con ICG)<sup>46</sup>.

**Rossi et al.**<sup>43</sup> en el reciente estudio multi-céntrico el “FIRE trial” usaron una inyección cervical y consiguieron una **tasa de detección de 86%** y una sensibilidad de 97,2%. Los autores concluyeron que sus resultados no respalden la preocupación sobre la inyección cervical; consigue una tasa de detección más alta y una distribución anatómica parecida en comparación con la inyección endometrial<sup>43</sup>.

**Lin et al.**<sup>41</sup> realizaron un análisis de sub-grupos y se encontró una **tasa de detección total de 86%** y **bilateral de 60%** en el sub-grupo de inyección cervical (en comparación con 76% y 47% para la inyección uterina). La sensibilidad fue 93% para inyección cervical (y 88% para inyección uterina)<sup>41</sup>. Los autores concluyeron que la **inyección cervical** es un método técnicamente **fácil, reproducible y muy apropiado para estandarización**.

Por lo tanto en la literatura reciente parece que la inyección cervical es la más usada y recomendable dado el fácil acceso, y por ser factible, reproducible y producir buenos resultados<sup>37, 53</sup>.

## 5.7 ABORDAJE QUIRÚRGICO

En cuanto al abordaje quirúrgico, se puede realizar el mapeo de SLN (además de la hysterectomía y, caso necesario, la LND) por laparotomía, laparoscopía o cirugía robótica (generalmente con el “da Vinci® Surgical System”). La elección del tipo de cirugía depende mucho de la experiencia de los cirujanos, dado la curva de aprendizaje importante en laparoscopía y en la técnica del mapeo de

SLN en general<sup>47</sup>. Muchos centros pequeños tienen una baja volumen de pacientes y por lo tanto es difícil ganar suficiente experiencia.

Otra consideración es la disponibilidad de recursos, sobre todo la falta de cirugía robótica en la mayoría de hospitales del mundo. El precio del da Vinci es prohibitivo para muchos centros pequeños o con bajos recursos. Otra consideración son las preferencias y características de la paciente, por ejemplo la obesidad, lo que es frecuente en el contexto del EC.

Tradicionalmente se usaba laparotomía para la estadificación quirúrgica de EC, sin embargo, en caso de tener los recursos y la experiencia, hoy en día muchos centros prefieren el uso de **laparoscopía**, (o robótica) debido a su **menor incidencia de infección, sangrado y otras complicaciones pos-quirúrgicas, y un menor tiempo de recuperación**<sup>63</sup>. Laparotomía está asociada con un aumento de complicaciones y coste en los 30 días pos-quirúrgicos en el cáncer de endometrio<sup>28</sup>.

**Lin et al.**<sup>41</sup> realizaron un análisis de sub-grupos y se encontró una **tasa de detección total de 86% y bilateral de 62%** en el sub-grupo de cirugía **robótica**, (en comparación con 82% y 58% para laparoscopía y 77% y 47% para laparotomía). La **sensibilidad** fue **96% para laparoscopía** (y 90% para robótica y 89% para laparotomía)<sup>41</sup>. Los autores sugirieron que la diferencia en tasas de detección tal vez se pudiera atribuir al mayor lapso de tiempo entre la inyección del tinte y la evaluación quirúrgica del SLN en el caso de laparotomía (en comparación con laparoscopía o robótica).

A pesar de los beneficios de laparoscopía y robótica, hay estudios publicados incluso en el último año en los que se ha usado laparotomía en por lo menos algunas pacientes, a veces sin explicar la elección. **Biliatis et al.**<sup>34</sup> por ejemplo publicaron un estudio de factibilidad hace unos meses y se habían realizado **laparotomía** en todas las 54 mujeres<sup>34</sup>.

Para la mayoría de los casos del cáncer de endometrio se emplea la cirugía robótica en los EEUU<sup>64, 65</sup> y ya se están investigando las diferencias entre varios tipos de cirugía robótica. **Moukarzel et al.**<sup>66</sup> en su publicación muy reciente, compararon la duración quirúrgica, los resultados quirúrgicos y los costes de laparo-endoscopía de una incisión única (“Robotic-assisted laparoendoscopic single-site surgery” [R-LESS]) versus cirugía robótica con múltiples incisiones/ trocares (“multiport robotic” [MPR]) en la histerectomía total laparoscópica (TLH) con el mapeo de SLN para EC de bajo riesgo.

Realizaron un estudio retrospectivo, entre 2012 y 2016, en un único centro, en Maryland (EEUU). Se identificaron 27 casos de 2 grupos: 14 se operaron con el da Vinci Si R-LESS y 13 con el da Vinci Si MPR. En los casos de R-LESS se realizó una única incisión umbilical de 2,5cm. En los casos de MPR se insertaron 5 trocares, (3 brazos robóticos, una cámara y un trocar accesorio.)

La tasa de detección **unilateral** fue **96%** y la tasa de detección **bilateral** fue **81,5%** en total, **85,7%** en el caso de R-LESS y **76,9%** en el caso de MPR. No se encontraron SLN positivos. Duración quirúrgica fue un promedio de 175 minutos con R-LESS y 184 minutos con MPR, (sin diferencia significativa). El promedio de pérdida sanguínea intraoperatoria fue 50ml en ambos cohortes. Todas las pacientes, en ambos cohortes, tuvieron alta dentro de 23 horas después de las cirugías y no había complicaciones peri-quirúrgicas ni en los 30 días pos-quirúrgicos.

El coste total promedio en el hospital, incluyendo la farmacia, el laboratorio, todos los materiales quirúrgicos, los fármacos, anestesia, el coste por minuto del quirófano etcétera fue **\$13,410** para los casos de **R-LESS** versus **\$15,952** para los casos de **MPR** ( $p < 0.035$ ). En los casos de R-LESS los costes fueron menores, sobre todo en cuanto a los materiales quirúrgicos y la anestesia. Los autores concluyeron que en pacientes específicas R-LESS parece dar **resultados peri-quirúrgicos equivalentes** a MPR, a la vez de ser **más económico** en la realización de una TLH con mapeo de SLN<sup>66</sup>.

En conclusión el uso de laparoscopía o robótica es ideal para el mapeo de SLN debido a la menor incidencia de complicaciones pos-quirúrgicas, un menor tiempo de recuperación y buenas tasas de detección, además de un mejor resultado estético. R-LESS parece una opción robótica interesante pero hace falta más investigación sobre sus beneficios en el contexto de oncología ginecológica.

## **5.8 OTRAS VENTAJAS DEL MAPEO DE SLN**

Como ya hemos visto el mapeo de SLN evita la morbilidad de la LND sistemática y, usando la ultra-estadificación tiene la posibilidad de detectar LVM que no se habrían sido detectados por métodos tradicionales. Además, hay estudios recientes que comparan directamente el mapeo de SLN con la LND y han encontrado más beneficios del mapeo de SLN:

**Liu et al.**<sup>67</sup> en su reciente estudio de cohortes de tipo “antes y después”, compararon el uso de LND con el mapeo de SLN en EC, ambos con laparoscopía. La cohorte “antes” fue de 215 pacientes que recibieron LND y la cohorte “después” fue de 166 pacientes que recibieron mapeo de SLN. El número promedio de ganglios disecados, la duración de cirugía, el volumen estimado de hemorragia y la tasa de complicaciones post-quirúrgicas todos éstos disminuyeron, de forma significativa, con la introducción del mapeo de SLN. Los autores concluyeron que el mapeo de SLN disminuye la heterogeneidad en la estadificación quirúrgica, **aumenta la evaluación ganglionar y disminuye complicaciones post-quirúrgicas**<sup>67</sup>.

**How et al.**<sup>68</sup> en su reciente estudio de cohortes, investigaron el impacto del mapeo de SLN en la recidiva de enfermedad a los 4 años, en comparación con LND sistemática. Incluyeron 472 pacientes, 275 en la cohorte del mapeo de SLN y 197 en la cohorte de LND. No había diferencia entre las cohortes en cuanto a sobrevivencia sin cualquier recidiva en general, sin embargo la cohorte de SLN tuvo mejor sobrevivencia sin recidiva de la pared pélvica, de forma significativa, en comparación con la cohorte de LND. Los autores concluyeron que el mapeo de SLN puede permitir mejor detección de los ganglios con más probabilidad de estar infiltrados, además de determinar tratamiento adyuvante, lo que parece **disminuir el riesgo de recidiva de la pared pélvica**<sup>68</sup>.

**Tschernichovsky et al.**<sup>69</sup> en su reciente revisión bibliográfica comparando LND y el mapeo de SLN, concluyeron que el mapeo de SLN es una alternativa prometedora a LND, ofreciendo **menos morbilidad y mayor precisión diagnóstica** en la detección de infiltración ganglionar en EC<sup>69</sup>.

**Wright et al.**<sup>65</sup>, usando una base de datos de >500 hospitales por los EEUU, mostraron que entre mujeres histerectomizadas por cirugía mínimamente invasiva (laparoscopía o robótica), la **duración de hospitalización y coste** fueron **más bajas** para mujeres que habían recibido mapeo de SLN en comparación con linfadenectomía<sup>65</sup>.

Por lo tanto el mapeo de SLN sí que tiene más ventajas con respecto a la LND sistemática.

### **5.9 EL MAPEO DE SLN, ¿APENAS PARA PACIENTES DE BAJO RIESGO?**

Muchos estudios sobre el mapeo de SLN seleccionan las pacientes de forma consecutiva y, dado la mayor prevalencia, la mayoría de pacientes son de bajo riesgo. Otros estudios seleccionan las pacientes de bajo riesgo específicamente. Sin embargo, ya que la técnica es un poco más establecida, ahora hay estudios sobre el mapeo de SLN específicamente en pacientes de alto riesgo (Estadio IB, G3 endometrioide o no-endometrioide de cualquier Grado) y han tenido resultados prometedores:

**Soliman et al.**<sup>70</sup> en su publicación reciente, investigaron la sensibilidad, la tasa de falsos negativos (FNR) y el valor predictivo de falsos negativos (FNPV) del mapeo de SLN en comparación con LND pélvica y paraaórtica en mujeres con EC de alto riesgo.

Fue un ensayo **prospectivo** en un único centro, en Texas (EEUU). Se identificaron **123** pacientes entre Abril 2013 y Mayo 2016 con EC de **alto riesgo**. También se incluyeron pacientes con G1/2 con invasión miometrial profunda. Se excluyeron pacientes con invasión peritoneal aparente en las pruebas de imagen pre-quirúrgicas. **100** mujeres fueron “**evaluables**”, que se define como el intento de realizar el mapeo de SLN y la realización de una LND completa.

Estos procedimientos se realizaron usando **laparotomía** (17%), **laparoscopía** (44%), **cirugía robótica** (37%) y una **combinación** de laparoscopía y robótica (3%). Se ofreció cirugía mínimamente invasivo a todas las pacientes que se consideraron indicadas y la decisión de realizar cirugía laparoscopía o robótica fue al criterio del cirujano.

Durante el ensayo se emplearon varios agentes, solos o en combinación: tinte azul solo (28 casos), el agente fluorescente verde de indocianina (ICG) (62 casos) o el trazador radioactivo tecnecio-99 en combinación con tinte azul (11 casos). Se seleccionó el tinte/ trazador basado en el tipo de cirugía. En todas se utilizó una inyección **cervical** a las 3 y 9 horas. Se realizó la “**ultra-estadificación**” de todos los SLNs encontrados.

La **tasa de detección** fue **89%** (90 pacientes). En 88 pacientes (87,1%) se detectaron por lo menos 1 SLN pélvico (en 52 de éstas, se detectaron SLNs pélvicos bilateralemente). En 2 pacientes (2%) se detectaron apenas un SLN paraaórtico. No había diferencias significativas entre las técnicas diferentes<sup>70</sup>.

En total se detectaron **227 SLNs**, 5,2% eran paraaórticos, 94,2% eran pélvicos. En total había **31 SLNs positivos** en 19 pacientes. **57%** eran **macrometástasis**, **32%** eran **micrometástasis**, **11%** eran **ITCs** y 3 SLNs no se clasificaron. Apenas una paciente tuvo SLNs bilaterales negativos y un no-SLN positivo, lo que se considera un falso negativo “verdadero”<sup>70</sup>.

En total, la **sensibilidad** fue **95%**, la **FNR 5%**, el valor predictivo negativo (VPN) 98,6% y **FNPV 1,4%**. Cuando no se detectó un SLN de un lado y se realizó una LND “side-specific”, la FNR bajó a 4,3% (1/23).

La limitación principal es que se realizó el ensayo en un único centro terciario. 14 cirujanos participaron, lo que podría apoyar su potencial para generalizar los resultados, sin embargo la población de pacientes y los recursos disponibles pueden ser diferentes que un hospital más pequeño/ menos especializado. Además, había diferencias en el tinte/ trazador usado, según el tipo de cirugía realizado.

Los autores concluyeron que los resultados de este ensayo apoyan al mapeo de SLN en EC de alto riesgo y validan el algoritmo de LND específico de un lado, si no se identifica un SLN<sup>70</sup>. Se ha demostrado que el **mapeo de SLN con LND “side-specific”** es una **alternativa razonable** a LND completa en **EC de alto riesgo**<sup>70</sup>.

Por lo tanto hace falta más investigación sobre el uso del mapeo de SLN en mujeres con EC estadio I de alto riesgo, sobre todo a largo plazo, para determinar como el mapeo de SLN influencie la tasa de sobrevivencia.

## **6. CONCLUSIONES e INDICACIONES: ¿Se debería usar el mapeo de ganglio centinela?**

En los EEUU el uso del mapeo de SLN para EC se ha aumentado de 2011 a 2015, más notablemente en las mujeres que recibieron cirugía robótica. Aun así, en total **Wright et al.**<sup>65</sup> calcularon que se realizó el mapeo de SLN en apenas 7,5% de histerectomías por cirugía robótica<sup>65</sup>. Sin embargo la literatura sobre el mapeo de SLN se ha avanzado mucho en los últimos años y cada vez parece más efectivo. Por lo tanto, ¿ya se debería usar el mapeo de ganglio centinela como estándar en la estadificación quirúrgica de EC? Para responder a esta pregunta se considerarán algunas indicaciones y recomendaciones de los últimos años:

Las recomendaciones de la **conferencia de consenso**<sup>13</sup> en conjunto de **ESMO**, la “European Society of Gynaecological Oncology” (**ESGO**) y la “European Society for Radiotherapy & Oncology” (**ESTRO**) sobre EC son las siguientes, respecto a evaluación linfática en Estadio I<sup>13</sup>:

**Recomendación 5,3:** El mapeo de SLN es todavía experimental, pero ensayos clínicos grandes surgieran su factibilidad. La técnica aumenta la detección de LVM; sin embargo la importancia de estos LVM no está clara.

**Recomendación 5,5:** Pacientes con EC de bajo riesgo (Estadio IA, G1/2) tienen un bajo riesgo de invasión linfática y LND no aporta un beneficio en la sobrevivencia. Por lo tanto LND no se recomienda en estas pacientes.

**Recomendación 5,6:** En pacientes con EC de riesgo intermedio (Estadio IA G3 o IB G1/2) LND no aporta un beneficio de sobrevivencia pero se puede considerar con el objetivo de estadificación en estas pacientes.

**Recomendación 5,7:** Se debería recomendar LND en pacientes con EC de alto riesgo (Estadio IB G3)

**Colombo et al.**<sup>13</sup> publicaron estas recomendaciones en Enero 2016, pero la conferencia se había realizado en Diciembre 2014. Los resultados del mapeo de SLN se han avanzado bastante en los últimos años y las recomendaciones se pueden aparecer desactualizadas.

El mapeo de SLN se ha incluido en las “**NCCN Guidelines**” de los EEUU desde 2014<sup>51</sup>. En la versión más reciente, (1.2017)<sup>52</sup> las recomendaciones más importantes son las siguientes<sup>52</sup>:

- **Se puede considerar el mapeo de SLN para la estadificación de EC estadio I** (aparente).
- Se debería realizar con cautela el mapeo de SLN en los casos de histología no-endometrioide
- El mapeo de SLN con **ultra-estadificación** puede aumentar la detección de metástasis ganglionares, con bajas tasas de falsos negativos, en comparación con LND.
- Las **LVM** detectadas por ultra-estadificación, es otra ventaja del mapeo de SLN.
- La experiencia del cirujano es un factor importante en el éxito del mapeo de SLN.
- Una **inyección cervical** superficial (1-3mm) y profunda (1-2cm) de tinte es una técnica útil y validada en el mapeo de SLN. **ICG** ha surgido recientemente como un trazador útil en el mapeo de SLN; proporciona una tasa de detección muy alta y actualmente se utiliza mucho.
- El seguimiento del **algoritmo del NCCN**, incluyendo un LND “side-specific” en el caso de no mapear un hemi-pelvis y la disección de cualquier ganglio sospechoso además del mapeo, son prácticas claves para conseguir buenos resultados en el mapeo de SLN.

Finalmente, lo más reciente, publicado hace unos meses, son **las recomendaciones de consenso de la SGO**<sup>37</sup>: Basado en la literatura actual, se recomienda que<sup>37</sup>:

1. Para pacientes con EC **el mapeo de SLN usando inyección cervical detecta las metástasis pélvicas con precisión y, usando el algoritmo de NCCN, tiene una baja tasa de falsos negativos (<5%)**. Se recomienda una LND adicional (después del mapeo de SLN) hasta que el cirujano tenga suficiente experiencia para conseguir tasas de detección y de falsos negativos parecidas a las de la literatura actual.
2. El uso de **ICG** con imágenes de fluorescencia de infrarrojos cercanos proporciona una precisión parecida a la de la combinación de Tc-99m con tinte azul. El uso de Tc-99m con tinte azul es una opción aceptable, pero el uso de ICG (con inyección cervical) es preferible, dado la facilidad de uso, alto nivel de precisión y confiabilidad.
3. **Se puede estadificar de forma adecuada las pacientes con EC endometrioide estadio I de G1 o 2 usando el mapeo de SLN en vez de LND sistemática, siguiendo el algoritmo de NCCN (versión 1. 2017).**
4. El mapeo de SLN **aumenta la detección total de metástasis**, en comparación con LND. Sin embargo, se debería avisar pacientes del riesgo potencial de metástasis ocultas que no se consiguen detectar.
5. El mapeo de SLN es efectivo en la detección de metástasis en los ganglios pélvicos y en algunos paraaórticos. La realización de una LND paraaórtica se debería ser al criterio del cirujano, según las características de la paciente y el tumor (histología, nivel de invasión e infiltración ganglionar.)
6. La **ultra-estadificación** aumenta la detección de MM e ITCs, pero su significado clínico no está claro y merece más investigación.
7. **El mapeo de SLN usando el algoritmo de NCCN es factible para la estadificación de EC de alto grado** y hay algunos ensayos clínicos precoces con resultados prometedores. Es razonable realizar una LND paraaórtica adicional en estas pacientes hasta que haya más investigación sobre la efectividad del mapeo de SLN en esta población.

En conclusión, el mapeo de SLN en EC estadio I es una técnica prometedora y, cuando realizado por un cirujano con experiencia y con el uso de ICG y una inyección cervical, tiene altos niveles de precisión diagnóstica. Evite la morbilidad de una LND sistemática, además de proporcionar mayor tasas de detección metastásica con el uso de ultra-estadificación. Como **objetivos para el futuro** hace falta optimizar la tasa de detección bilateral y más investigación es necesaria sobre el uso del mapeo de SLN en pacientes de alto riesgo, sobre las indicaciones para la región paraaórtica y el significado clínico de las LVM.

## **7. BIBLIOGRAFÍA**

1. Torre LA, Bray F, Siegel RL, Ferlay J, Lortet-Tieulent J, Jemal A. Global cancer statistics, 2012. *CA Cancer J Clin.* 2015;65(2):87. Disponible en: doi: 10.3322/caac.21262. [Citado 01/08/17]
2. National Cancer Institute Surveillance, Epidemiology and End Results Program. *Cancer Stat Facts: Endometrial Cancer.* Disponible en: <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/corp.html> [Citado 01/08/17]
3. SEOM (Sociedad Española de Oncología Médica). *El Cáncer en España 2016.* Disponible en <http://www.seom.org/es/prensa/el-cancer-en-espanyacom/105460-el-cancer-en-espana-2016?showall=1> [Citado 02/08/17]
4. SEOM (Sociedad Española de Oncología Médica). *Las Cifras del Cáncer en España 2017.* Disponible en: <http://www.seom.org/es/prensa/el-cancer-en-espanyacom/105941-las-cifras-del-cancer-en-espana-2017?showall=1> [Citado 02/08/17]
5. Kurman RJ, Carcangiu ML, Herrington S, Young RH (Eds.) *World Health Organization Classification of Tumours of Female Reproductive Organs.* Lyon: IARC; 2014.
6. Bokhman JV. Two pathogenetic types of endometrial carcinoma. *Gynecol Oncol.* 1983; 15(1):10.
7. Henderson BE. The cancer question: an overview of recent epidemiologic and retrospective data. *Am J Obstet Gynecol.* 1989;161(6 Pt 2):1859.
8. Rosell J, Nordenskjöld B, Bengtsson NO, Fornander T, Hatschek T, Lindman H, et al. Long-term effects on the incidence of second primary cancers in a randomized trial of two and five years of adjuvant tamoxifen. *Acta Oncol.* 2017 Apr;56(4):614-617. Disponible en: doi: 10.1080/0284186X.2016.1273547 [Citado 02/08/17]
9. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG), Davies C, Godwin J, Gray R, Clarke M, Cutter D, Darby S, et al. Relevance of breast cancer hormone receptors and other factors to the efficacy of adjuvant tamoxifen: patient-level meta-analysis of randomised trials. *Lancet.* 2011;378(9793):771. Disponible en: doi: 10.1016/S0140-6736(11)60993-8. [Citado 02/08/17]
10. Setiawan VW, Yang HP, Pike MC, McCann SE, Yu H, Xiang YB, et al. Type I and II endometrial cancers: have they different risk factors? *J Clin Oncol.* 2013 Jul 10;31(20):2607-18. Disponible en doi: 10.1200/JCO.2012.48.2596. [Citado 02/08/17]
11. Lancaster JM, Powell CB, Kauff ND, Cass I, Chen LM, Lu KH, et al. Society of Gynecologic Oncologists Education Committee statement on risk assessment for inherited gynecologic cancer predispositions. *Gynecol Oncol.* 2007 Nov;107(2):159-62. Disponible en doi: 10.1016/j.ygyno.2007.09.031 [Citado 03/08/17]
12. Seebacher V, Schmid M, Polterauer S, Hebler-Frischmuth K, Leipold H, Concin N, et al. The presence of postmenopausal bleeding as prognostic parameter in patients with endometrial cancer: a retrospective multi-center study. *BMC Cancer.* 2009; 9:460. Disponible en doi: 10.1186/1471-2407-9-460 [Citado 03/08/17]
13. Colombo N, Creutzberg C, Amant F, Bosse T, González-Martín A, Ledermann J, et al. ESMO-ESGO-ESTRO Consensus Conference on Endometrial Cancer: Diagnosis, Treatment and Follow-up. *Int J Gynecol Cancer.* 2016;26(1):2-30. Disponible en: doi:10.1097/IGC.0000000000000609. [Citado 05/08/17]
14. Karlsson B, Granberg S, Wiklund M, Ylöstalo P, Torvid K, Marsal K, et al. Transvaginal ultrasonography of the endometrium in women with postmenopausal bleeding - a Nordic multicenter study. *Am J Obstet Gynecol.* 1995 May;172(5):1488-94. Disponible en: doi: 10.1016/0002-9378(95)90483-2. [Citado 05/08/17]
15. Dotters DJ. Preoperative CA 125 in endometrial cancer: is it useful? *Am J Obstet Gynecol.* 2000;182(6):1328. Disponible en: doi: 10.1067/mob.2000.106251. [Citado 05/08/17]

16. FIGO Committee on Gynecologic Oncology, Pecorelli S. Revised FIGO staging for carcinoma of the vulva, cervix, and endometrium. *Int J Gynaecol Obstet.* 2009 May;105(2):103-4. Disponible en: doi: 10.1016/j.ijgo.2009.02.012 [Citado 06/08/17]
17. Mariani A, Dowdy SC, Podrutz KC. New surgical staging of endometrial cancer: 20 years later. *Int J Gynaecol Obstet.* 2009 May;105(2):110-1. Disponible en: doi: 10.1016/j.ijgo.2009.02.008. [Citado 07/08/17]
18. Haltia UM, Bützow R, Leminen A, Loukovaara M. FIGO 1988 versus 2009 staging for endometrial carcinoma: a comparative study on prediction of survival and stage distribution according to histologic subtype. *J Gynecol Oncol.* 2014; 25(1):30–35. Disponible en: doi: 10.3802/jgo.2014.25.1.30 [Citado 07/08/17]
19. Colombo N, Preti E, Landoni F, Carinelli S, Colombo A, Marini C, et al. Endometrial cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2011 Sep;22 Suppl 6:vi35-9. Disponible en: doi: 10.1093/annonc/mdr374. [Citado 05/08/17]
20. Colombo N, Preti E, Landoni F, Carinelli S, Colombo A, Marini C, et al. Endometrial cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2013 Oct;24 Suppl 6:vi33-8. Disponible en: doi: 10.1093/annonc/mdt353. [Citado 05/08/17]
21. Creasman WT, Morrow CP, Bundy BN, Homesley HD, Graham JE, Heller PB. Surgical pathologic spread patterns of endometrial cancer. A Gynecologic Oncology Group Study. *Cancer.* 1987 Oct 15;60(8 Suppl):2035-41.
22. ASTEC study group, Kitchener H, Swart AM, Qian Q, Amos C, Parmar MK. Efficacy of systematic pelvic lymphadenectomy in endometrial cancer (MRC ASTEC trial): a randomised study. *Lancet.* 2009;373(9658):125. Disponible en: doi: 10.1016/S0140-6736(08)61766-3. [Citado 08/08/17]
23. Mariani A, Keeney GL, Aletti G, Webb MJ, Haddock MG, Podrutz KC. Endometrial carcinoma: paraaortic dissemination. *Gynecol Oncol.* 2004 Mar;92(3):833-8. Disponible en: doi: 10.1016/j.ygyno.2003.11.032 [Citado 08/08/17]
24. Cooper N, Quinn MJ, Rachet B, Mitry E, Coleman MP. Survival from cancer of the uterus in England and Wales up to 2001. *Br J Cancer.* 2008; 99(Suppl 1):S65–S67. Disponible en: doi: 10.1038/sj.bjc.6604591. [Citado 08/08/17]
25. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists (RCOG). *Sentinel Lymph Node Biopsy in Endometrial Cancer* Scientific Impact Paper No. 51; July 2016. Disponible en: [https://www.rcog.org.uk/globalassets/documents/guidelines/scientific-impact-papers/sip\\_51.pdf](https://www.rcog.org.uk/globalassets/documents/guidelines/scientific-impact-papers/sip_51.pdf) [Citado 09/08/17]
26. 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* 2008;100:1707–16. Disponible en: doi: 10.1093/jnci/djn397. [Citado: 08/08/17]
27. Bogani G, Dowdy SC, Cliby WA, Ghezzi F, Rossetti D, Mariani A. Role of pelvic and para-aortic lymphadenectomy in endometrial cancer: Current evidence. *J Obstet Gynaecol Res.* 2014 Feb;40(2):301-11. Disponible en: doi: 10.1111/jog.12344. [Citado 10/08/17]
28. Dowdy SC, Borah BJ, Bakkum-Gamez JN, Kumar S, Weaver AL, McGree ME, et al. Factors predictive of postoperative morbidity and cost in patients with endometrial cancer. *Obstet Gynecol.* 2012 Dec; 120(6):1419-27. Disponible en: doi: 10.1097/AOG.0b013e3182737538. [Citado 09/08/17]
29. Yost KJ, Cheville AL, Al-Hilli MM, Mariani A, Barrette BA, McGree ME, et al. Lymphedema after surgery for endometrial cancer: prevalence, risk factors, and quality of life. *Obstet Gynecol.* 2014 Aug;124:307–315. Disponible en: doi: 10.1097/AOG.0000000000000372. [Citado 10/08/17]
30. Abu-Rustum NR, Khouri-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. Disponible en: doi:10.1016/j.ygyno.2009.01.003. [Citado 11/08/17]

31. Oonk MH, van Hemel BM, Hollema H, de Hullu JA, Ansink AC, Vergote I, et al. Size of sentinel-node metastasis and chances of non-sentinel-node involvement and survival in early stage vulvar cancer: results from GROINSS-V, a multicentre observational study. *Lancet Oncol.* 2010 Jul;11(7):646-52. Disponible en: doi: 10.1016/S1470-2045(10)70104-2. [Citado 11/08/17]
32. 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. *Int J Gynecol Cancer.* 2013; 23(5): 964-970. Disponible en doi: 10.1097/IGC.0b013e3182954da8 [Citado 12/08/17]
33. 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 Jul 11. Disponible en: doi: 10.1097/PGP.0000000000000415. [Citado 14/08/17]
34. Biliatis I, Thomakos N, Koutroumpa I, Haidopoulos D, Sotiropoulou M, Antsaklis A, et al. Subserosal uterine injection of blue dye for the identification of the sentinel node in patients with endometrial cancer: a feasibility study. *Arch Gynecol Obstet.* 2017 Jul 25. Disponible en: doi: 10.1007/s00404-017-4468-8. [Citado 14/08/17]
35. Greene FL, Page DL , Fleming ID, Fritz AG, Balch CM, Haller DG, et al. (Eds.) AJCC Cancer Staging Manual (sixth ed.) Philadelphia, PA: Springer; 2002.
36. Compton CC, Byrd DR, Garcia-Aguilar J, Kurtzman SH, Olawaiye A, Washington MK. AJCC Cancer Staging Atlas, (seventh ed.) New York, NY: Springer; 2012.
37. Holloway RW, Abu-Rustum NR, Backes FJ, Boggess JF, Gotlieb WH, Jeffrey Lowery W, et al. Sentinel lymph node mapping and staging in endometrial cancer: A Society of Gynecologic Oncology literature review with consensus recommendations. *Gynecol Oncol.* 2017 Aug;146(2):405-415. Disponible en: doi: 10.1016/j.ygyno.2017.05.027. [Citado 15/08/17]
38. Plante M, Stanleigh J, Renaud MC, Sebastianelli A, Grondin K, Grégoire J. Isolated tumor cells identified by sentinel lymph node mapping in endometrial cancer: Does adjuvant treatment matter? *Gynecol Oncol.* 2017 Aug;146(2):240-246. Disponible en: doi: 10.1016/j.ygyno.2017.05.024. [Citado 16/08/17]
39. Clinton LK, Kondo J, Carney ME, Tauchi-Nishi P, Terada K, Shimizu D. Low-Volume Lymph Node Metastases in Endometrial Carcinoma. *Int J Gynecol Cancer.* 2017 Jul;27(6):1165-1170. Disponible en: doi: 10.1097/IGC.0000000000001016. [Citado 16/08/17]
40. Ferraioli D, Chopin N, Beurrier F, Carrabin N, Buenerd A, Mathevet P. The incidence and clinical significance of the micrometastases in the sentinel lymph nodes during surgical staging for early endometrial cancer. *Int J Gynecol Cancer.* 2015 May;25(4):673-80. Disponible en: doi: 10.1097/IGC.0000000000000408. [Citado 17/08/17]
41. 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 Jul 11;8(28):46601-46610. Disponible en: doi: 10.18632/oncotarget.16662. [Citado 17/08/17]
42. Ballester M, Dubernard G, Lécuru 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.* 2011 May;12(5):469-76. Disponible en: doi: 10.1016/S1470-2045(11)70070-5. [Citado 17/08/17]
43. Rossi EC, Kowalski LD, Scalici J, Cantrell L, Schuler K, Hanna RK, 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 Mar;18(3):384-392. Disponible en: doi: 10.1016/S1470-2045(17)30068-2. [Citado 18/08/17]
44. Khouri-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.* 2011 Aug;122(2):251-4. Disponible en: doi: 10.1016/j.ygyno.2011.04.030. [Citado 12/08/17]

45. Kang S, Yoo HJ, Hwang JH, Lim MC, Seo SS, Park SY. Sentinel lymph node biopsy in endometrial cancer: meta-analysis of 26 studies. *Gynecol Oncol*. 2011 Dec;123(3):522-7. Disponible en: doi: 10.1016/j.ygyno.2011.08.034. [Citado 16/08/17]
46. 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 May;216(5):459-476.e10. Disponible en: doi: 10.1016/j.ajog.2016.11.1033 [Citado 15/08/17]
47. Khouri-Collado F, Glaser GE, Zivanovic O, Sonoda Y, Levine DA, Chi DS, et al. Improving sentinel lymph node detection rates in endometrial cancer: how many cases are needed? *Gynecol Oncol*. 2009 Dec;115(3):453-5. Disponible en: doi: 10.1016/j.ygyno.2009.08.026. [Citado 24/08/17]
48. Farzaneh F, Moridi A, Azizmohammadi Z, Ansari J M, Hosseini MS, Arab M, et al. Value of Sentinel Lymph Node (SLN) Mapping and Biopsy using Combined Intracervical Radiotracers and Blue Dye Injections for Endometrial Cancer. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2017 Feb 1;18(2):431-435. Disponible en: doi: 10.22034/APJCP.2017.18.2.431 [Citado 16/08/17]
49. Hagen B, Valla M, Aune G, Ravlo M, Abusland AB, Araya E, et al. Indocyanine green fluorescence imaging of lymph nodes during robotic-assisted laparoscopic operation for endometrial cancer. A prospective validation study using a sentinel lymph node surgical algorithm. *Gynecol Oncol*. 2016 Dec;143(3):479-483. Disponible en: doi: 10.1016/j.ygyno.2016.10.029. [Citado 28/08/17]
50. Barlin JN, Khouri-Collado F, Kim CH, Leitao MM Jr, Chi DS, Sonoda Y, et al. The importance of applying a sentinel lymph node mapping algorithm in endometrial cancer staging: beyond removal of blue nodes. *Gynecol Oncol*. 2012 Jun;125(3):531-5. Disponible en: doi: 10.1016/j.ygyno.2012.02.021. [Citado 15/08/17]
51. National Comprehensive Cancer Network. *NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Uterine Neoplasms Version 1.2014*. NCCN.org. 2013, Nov. Disponible en: <https://intervalibre.files.wordpress.com/2012/06/nccn-cc3a1ncer-de-endometrio-y-sarcomas-uterinos-2014.pdf> [Citado 20/08/17]
52. National Comprehensive Cancer Network. *NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Uterine Neoplasms Version 1.2017*. NCCN.org. 2016, Nov. Disponible en: <http://www.crtog.org/UploadFiles/2016-12/95/A131269665839746.pdf> [Citado 20/08/17]
53. Geppert B, Lönnérfor C, Bollino M, Arechvo A, Persson J. A study on uterine lymphatic anatomy for standardization of pelvic sentinel lymph node detection in endometrial cancer. *Gynecol Oncol*. 2017 May;145(2):256-261. Disponible en: doi: 10.1016/j.ygyno.2017.02.018. [Citado 21/08/17]
54. Persson J, Geppert B, Lönnérfor C, Bollino M, Måsbäck A. Description of a reproducible anatomically based surgical algorithm for detection of pelvic sentinel lymph nodes in endometrial cancer. *Gynecol Oncol*. 2017 Jul 24. Disponible en: doi: 10.1016/j.ygyno.2017.07.131. [Citado 21/08/17]
55. Abu-Rustum NR, Gomez JD, Alektiar KM, Soslow RA, Hensley ML, Leitao MM Jr, et al. The incidence of isolated paraaortic nodal metastasis in surgically staged endometrial cancer patients with negative pelvic lymph nodes. *Gynecol Oncol*. 2009 Nov;115(2):236-8. Disponible en: doi: 10.1016/j.ygyno.2009.07.016. [Citado: 08/08/17]
56. Kumar S, Podratz KC, Bakkum-Gamez JN, Dowdy SC, Weaver AL, McGree ME, et al. Prospective assessment of the prevalence of pelvic, paraaortic and high paraaortic lymph node metastasis in endometrial cancer. *Gynecol Oncol*. 2014 Jan;132(1):38-43. Disponible en: doi: 10.1016/j.ygyno.2013.10.002. [Citado 20/08/17]
57. Bricou A, Barranger E, Uzan S, Darai E. Anaphylactic shock during the sentinel lymph node procedure for cervical cancer. *Gynecol Oncol*. 2009 Aug;114(2):375-6. Disponible en: doi: 10.1016/j.ygyno.2009.04.027. [Citado 21/08/17]
58. 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*. 2004 Feb;92(2):669-74. Disponible en: doi: 10.1016/j.ygyno.2003.10.039 [Citado 25/08/17]

59. Levinson KL, Mahdi H, Escobar PF. Feasibility and optimal dosage of indocyanine green fluorescence for sentinel lymph node detection using robotic single-site instrumentation: preclinical study. *J Minim Invasive Gynecol.* 2013 Sep-Oct;20(5):691-6. Disponible en: doi: 10.1016/j.jmig.2013.03.013. [Citado 25/08/17]
60. Ruscito I, Gasparri ML, Braicu EI, Bellati F, Raio L, Sehouli J, et al. Sentinel Node Mapping in Cervical and Endometrial Cancer: Indocyanine Green Versus Other Conventional Dyes-A Meta-Analysis. *Ann Surg Oncol.* 2016;23:3749–56. Disponible en: doi: 10.1245/s10434-016-5236-x. [Citado 22/08/17]
61. Papadia A, Zapardiel I, Bussi B, Ghezzi F, Ceccaroni M, De Ponti E, et al. Sentinel lymph node mapping in patients with stage I endometrial carcinoma: a focus on bilateral mapping identification by comparing radiotracer Tc99m with blue dye versus indocyanine green fluorescent dye. *J Cancer Res Clin Oncol.* 2017 Mar;143(3):475-480. Disponible en: doi: 10.1007/s00432-016-2297-y. [Citado 22/08/17]
62. Women's Health and Education Center (WHEC). *Uterine Cancer: A Modern Approach to Surgical Management.* Disponible en: <http://www.womenshealthsection.com/content/gyno/gyno027.php3#s16> [Citado 23/08/17]
63. Walker JL, Piedmonte MR, Spirtos NM, Eisenkop SM, Schlaerth JB, Mannel RS, et al. Laparoscopy compared with laparotomy for comprehensive surgical staging of uterine cancer: Gynecologic Oncology Group Study LAP2. *J Clin Oncol* 2009 Nov 10;27(32):5331-6. Disponible en: doi: 10.1200/JCO.2009.22.3248. [Citado 23/08/17]
64. Wisner KPA, Ahmad S, Holloway RW. Indications and techniques for robotic pelvic and para-aortic lymphadenectomy with sentinel lymph node mapping in gynecologic oncology. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2017 Apr 24. Disponible en: doi: 10.1016/j.bpobgyn.2017.04.006. [Citado 23/08/17]
65. Wright JD, Cham S, Chen L, Burke WM, Hou JY, Tergas AI, et al. Utilization of sentinel lymph node biopsy for uterine cancer. *Am J Obstet Gynecol.* 2017 Jun;216(6):594.e1-594.e13. Disponible en: doi: 10.1016/j.ajog.2017.02.021. [Citado 24/08/17]
66. Moukarzel LA, Sinno AK, Fader AN, Tanner EJ. Comparing Single-Site and Multiport Robotic Hysterectomy with Sentinel Lymph Node Mapping for Endometrial Cancer: Surgical Outcomes and Cost Analysis. *J Minim Invasive Gynecol.* 2017 Jun 7. Disponible en: doi: 10.1016/j.jmig.2017.05.016. [Citado 27/08/17]
67. Liu CY, Elias KM, Howitt BE, Lee LJ, Feltmate CM. Sentinel lymph node mapping reduces practice pattern variations in surgical staging for endometrial adenocarcinoma: A before and after study. *Gynecol Oncol.* 2017 May;145(2):248-255. Disponible en: doi: 10.1016/j.ygyno.2017.03.012. [Citado 27/08/17]
68. How J, Gauthier C, Abitbol J, Lau S, Salvador S, Gotlieb R, et al. Impact of sentinel lymph node mapping on recurrence patterns in endometrial cancer. *Gynecol Oncol.* 2017 Mar;144(3):503-509. Disponible en: doi: 10.1016/j.ygyno.2017.01.013. [Citado 22/08/17]
69. 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 Oct;39(5):516-21. Disponible en: doi: 10.1097/COC.0000000000000302. [Citado 21/08/17]
70. Soliman PT, Westin SN, Dioun S, Sun CC, Euscher E, Munsell MF, et al. A prospective validation study of sentinel lymph node mapping for high-risk endometrial cancer. *Gynecol Oncol.* 2017 Aug;146(2):234-239. Disponible en: doi: 10.1016/j.ygyno.2017.05.016. [Citado 21/08/17]