

---

Gradu Amaierako Lana / Trabajo Fin de Grado  
Medikuntza Gradua / Grado en Medicina

---

**Valor de la técnica del ganglio centinela en la  
estadificación del carcinoma de endometrio de  
bajo riesgo**  
Estudio de validación de la técnica

Egilea /Autor:  
**Paula Zubillaga Blanco**  
Zuzendaria / Director/a:  
**Jesus Hilario De la Rosa Fernández**

© 2020, Paula Zubillaga Blanco

## RESUMEN

**Introducción:** El interés de la técnica del ganglio centinela (TGC) en pacientes con carcinoma de endometrio (CE) de bajo riesgo, recae en el hecho de intentar reducir la morbilidad del estadiaje quirúrgico con la linfadenectomía (LND) e identificar las pacientes que van a beneficiarse de la terapia adyuvante.

**Objetivo:** Estudiar la tasa de detección y analizar el valor predictivo negativo (VPN) de la TGC en las pacientes diagnosticadas de CE de bajo riesgo, sometidas a un mapeo linfático intraoperatorio mediante inyección de verde de indocianina (ICG) y utilizando un equipo robótico (da Vinci Xi), dotado de un sistema óptico para la reproducción de imágenes de fluorescencia (NIR).

**Material y métodos:** Estudio de cohorte prospectivo para la validación de la TGC utilizando como trazador el ICG y un sistema óptico NIR en pacientes afectas de CE con estadio clínico I, de cualquier histología y grado, subsidiarias de cirugía que acudieron al Hospital Universitario (HU) Basurto. Se les inyectó ICG tanto en cérvix como en fondo uterino seguido de una LND pélvica con o sin LND paraaórtica asociada. Entre el 1 de abril de 2018 y el 30 de marzo de 2020 se reclutaron 41 pacientes. La LND pélvica se les realizó a todas ellas mientras que la LND paraaórtica solo a 11 (26,82 %).

**Resultados:** 40 (97,56 %) pacientes marcaron exitosamente al menos un ganglio centinela (GC). 2 (4,88 %) pacientes fueron verdaderos positivos. El resto dio negativo en la técnica. Hubo un falso negativo. 1 (2,44 %) paciente tuvo afectación paraaórtica aislada. El VPN fue del 100 % en el subgrupo de pacientes con un estadio final IA. Hubo 2 complicaciones asociadas a la LND pélvica (4,88 %).

**Conclusión:** Es considerada una técnica eficaz a la hora de identificar enfermedad metastásica ganglionar pélvica y realizar un estadiaje correcto del tumor en pacientes con CE de bajo riesgo. Estudios prospectivos de gran tamaño muestral con mayor evidencia científica son necesarios para poder llegar a implantar la técnica en CE de moderado y alto riesgo.

**PALABRAS CLAVE:** Biopsia selectiva ganglio centinela. Carcinoma de endometrio. Cirugía robótica. Robot Da Vinci Xi. Verde de Indocianina.

## ÍNDICE

<b>1. INTRODUCCIÓN</b> .....	<b>1</b>
<b>1.1. CÁNCER DE ENDOMETRIO</b> .....	<b>1</b>
<b>1.1.1. Epidemiología e incidencia</b> .....	<b>1</b>
<b>1.1.2. Factores de riesgo</b> .....	<b>1</b>
<b>1.1.3. Presentación clínica y diagnóstico</b> .....	<b>1</b>
1.1.3.1. Valoración de la extensión locorregional con técnicas no invasivas .	2
<b>1.1.4. Anatomía-patológica</b> .....	<b>2</b>
1.1.4.1. Grado histológico .....	2
<b>1.1.5. Vías de diseminación</b> .....	<b>3</b>
<b>1.1.6. Estadificación quirúrgica de la FIGO</b> .....	<b>3</b>
<b>1.1.7. Linfadenectomía</b> .....	<b>4</b>
1.1.7.1. Recomendaciones de la Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia (SEGO) .....	4
1.1.7.2. Complicaciones .....	5
<b>1.1.8. Pronóstico</b> .....	<b>5</b>
<b>1.2. BIOPSIA DEL GANGLIO CENTINELA</b> .....	<b>5</b>
<b>1.2.1. Definición</b> .....	<b>5</b>
<b>1.2.2. Tipos de trazadores disponibles</b> .....	<b>6</b>
<b>1.2.3. Lugar de inyección del trazador</b> .....	<b>7</b>
<b>1.2.4. Localización de los ganglios centinela</b> .....	<b>7</b>
<b>1.2.5. Técnica</b> .....	<b>8</b>
<b>1.2.6. Anatomía patológica</b> .....	<b>8</b>
<b>1.2.7. Validación</b> .....	<b>9</b>
<b>2. OBJETIVOS</b> .....	<b>9</b>
<b>3. MATERIAL Y MÉTODOS</b> .....	<b>10</b>
<b>3.1. REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA</b> .....	<b>10</b>
<b>3.1.1. Estrategia de búsqueda bibliográfica</b> .....	<b>10</b>
<b>3.1.2. Criterios de inclusión</b> .....	<b>11</b>
<b>3.1.3. Criterios de exclusión</b> .....	<b>11</b>
<b>3.1.4. Definiciones utilizadas</b> .....	<b>11</b>
<b>3.2. DISEÑO DEL ESTUDIO</b> .....	<b>12</b>
<b>3.2.1. Muestra</b> .....	<b>12</b>
3.2.1.1. Criterios de exclusión .....	13
3.2.1.2. Subgrupos .....	13
<b>3.2.2. Procedimiento</b> .....	<b>13</b>
<b>3.2.3. Variables a estudio</b> .....	<b>14</b>
<b>3.2.4. Recogida de datos</b> .....	<b>15</b>
<b>3.2.5. Análisis estadístico</b> .....	<b>15</b>
<b>3.2.6. Consideraciones éticas</b> .....	<b>16</b>
<b>3.2.7. Utilidad del estudio</b> .....	<b>16</b>

3.2.8. Medios disponibles .....	16
4. RESULTADOS.....	17
5. DISCUSIÓN .....	26
5.1. LIMITACIONES ENCONTRADAS.....	33
6. CONCLUSIÓN.....	35
7. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	36

## **1. INTRODUCCIÓN**

### **1.1. CÁNCER DE ENDOMETRIO**

#### **1.1.1. Epidemiología e incidencia**

El cáncer de endometrio (CE) es el cuarto cáncer más frecuentemente diagnosticado en mujeres después del de mama, colon y pulmón (1,2,3). Globalmente presenta una incidencia de 10-25 casos por cada 100.000 habitantes y esta va en aumento (4). La edad promedio a la que se diagnostica ronda los 60 años (5,6).

Entorno al 78% de las mujeres tiene la enfermedad confinada en el útero al diagnóstico (7). Cuando el cáncer se encuentra localizado, la tasa de supervivencia a los 5 años es del 95%. Cuando hay afectación linfática, esta tasa disminuye hasta un 44-52 % (8,9).

#### **1.1.2. Factores de riesgo**

Cualquier factor que incremente la exposición a estrógenos sin oposición (menarquía precoz, menopausia tardía, nuliparidad, diabetes mellitus tipo II, ciclos anovulatorios...) incrementa el riesgo (10,11).

Más de la mitad de las mujeres presenta 2 o 3 factores de riesgo siendo la hipertensión el más frecuente de ellos, seguida de la obesidad y la diabetes mellitus (12).

Alrededor del 5 % se asocia con el síndrome de Lynch o cáncer colorrectal hereditario no polipósico (10). El CE es la manifestación más frecuente con un riesgo acumulado de padecerlo a los 70 años de entre un 40-60 % (13).

#### **1.1.3. Presentación clínica y diagnóstico**

En el 80-90% de las pacientes se presenta un sangrado vaginal postmenopáusico (1). No existen estrategias de cribado poblacional. La ecografía transvaginal de alta resolución es la técnica más utilizada en el estudio inicial. Los criterios ecográficos sobre los que se aplican posteriores medidas diagnósticas (biopsia endometrial) son: un grosor endometrial >5 mm y líquido en la cavidad endometrial que condicione heterogeneidad e irregularidad de la línea endometrial (6,14).

#### 1.1.3.1. Valoración de la extensión locorregional con técnicas no invasivas

A la hora de realizar una valoración preterapéutica, la prueba más eficaz es la Resonancia Magnética (RM) pélvica con inyección dinámica de gadolinio. Permite valorar la extensión locorregional del tumor en términos de profundidad de invasión miometrial, afectación del cervix, vagina, anexos y la pared vesical y rectal, además de valorar metástasis ganglionares pélvicas y paraaórticas (15). La sensibilidad para detectar metástasis ganglionares mediante RM es baja, ya que el diagnóstico está basado en el tamaño de los ganglios (16). La PET tampoco es demasiado sensible pero su especificidad es alta (98 %). Ambas son útiles en pacientes inoperables para valoración de estadio y adecuar volúmenes para la radioterapia (6).

Un aumento del CA 125 sería un marcador de CE avanzado con afectación ganglionar (14,17). Hoy en día no es útil en el diagnóstico, pero si podría serlo en el seguimiento y control de la recidiva. Se recomienda solo en estadios avanzados y en histologías de alto riesgo (6).

Ninguna prueba permite identificar las micrometástasis ganglionares (6).

#### 1.1.4. Anatomía-patológica

Histológicamente se distinguen el CE endometriode (tipo 1, 80 %) y otras formas menos frecuentes (tipo 2): carcinoma mucinoso (5 %), seroso (1-10 %), de células claras (1 %), mixto, escamoso, transicional, de células pequeñas y el indiferenciado (6).

##### 1.1.4.1. Grado histológico

La medida de diferenciación tumoral se clasifica en base al grado arquitectónico y el nuclear (1). Cuando la atipia citológica es desproporcionada a la complejidad arquitectónica, el grado se incrementa en un punto. Los CE tipo 2 determinan su grado por el aspecto nuclear y son considerados de alto grado (G3) (6,18).

La FIGO (Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia) distingue tres grados: G1 (con un 5 % o menos de patrón de crecimiento sólido no escamoso o morular (masas de células tumorales)), G2 (del 6 al 50 %) y G3 (más del 50 %) (10).

### 1.1.5. Vías de diseminación

El CE se propaga por extensión directa a estructuras adyacentes (miometrio, serosa, cuello del útero, trompas de Falopio, vagina y parametrio), por diseminación a través de las trompas, por diseminación linfática y hematológica (10).

Metastatiza más frecuentemente los ganglios pélvicos y menos frecuentemente los paraaórticos siendo raro encontrar ganglios paraaórticos positivos en ausencia de ganglios pélvicos positivos (18).

El riesgo metastásico de los ganglios linfáticos depende principalmente del tipo histológico, del grado, de la profundidad de la invasión miometrial y linfovascular (19). Se ha descrito que el riesgo metastásico de los ganglios pélvicos en los CE de bajo riesgo (estadio clínico IA grado de diferenciación 1-2, endometrioides, sin afectación linfovascular) es menos de 6-10 %; en los de riesgo intermedio es del 11-15 % y de 20-30 % en los de alto riesgo (8,18,19,20).

### 1.1.6. Estadificación quirúrgica de la FIGO

Estadio I: tumor limitado al cuerpo uterino.

- IA: Ausencia de invasión del miometrio o <50 % (independientemente del grado histológico).
- IB: Invasión miometrial igual o superior al 50 %

Estadio II: El tumor invade el estroma cervical, pero no se extiende más allá del útero.

Estadio III: Extensión loco-regional del tumor.

- IIIA: El tumor invade la serosa del cuerpo uterino y/o anejos.
- IIIB: Afectación vaginal y/o parametrial.
- IIIC: Afectación metastásica ganglionar pélvica y/o para-aórtica.
  - IIIC1: Ganglios pélvicos positivos.
  - IIIC2: Ganglios para-aórticos positivos con o sin ganglios pélvicos positivos.

Estadio IV: El tumor invade la mucosa vesical y/o rectal, y/o metástasis a distancia.

- IVA: Invasión de la mucosa vesical y/o rectal.

- IVB: Diseminación a distancia, incluidas metástasis intraabdominales y/o ganglios inguinales metastásicos (2,6).

### **1.1.7. Linfadenectomía**

Han coexistido dos tendencias en cuanto a la estadificación: la primera, de tendencia estadounidense, realiza vaciamientos pélvicos y paraaórticos de forma sistemática; la otra, de tendencia sobre todo europea, prefiere realizar LND sólo en situaciones de riesgo de extensión extrauterina, en particular ganglionar (5,10).

En el Hospital Universitario (HU) de Basurto en concreto, cuando cumple uno de los siguientes criterios se cataloga como CE de alto riesgo y se opta por realizar la estadificación completa: LND aortocava retroperitoneal, lavado citológico de cavidad, LND pélvica bilateral, histerectomía total con doble anexectomía por laparoscopia asistida por robot o clásica en menor medida.

- Tumores tipo 2: Tienen 6,3 veces más riesgo de tener metástasis linfáticas (19).
- Infiltración por RM mayor del 50 % del espesor miometrial
- Infiltración del espacio vasculo-linfático
- Adenomegalia en estudio radiológico
- Infiltración cervical
- Ca-125 mayor de 65
- Sospecha de afectación extrauterina

En el resto de los casos (CE con criterios de bajo riesgo: Endometrioides IA G1-2, sin infiltración linfovascular), la intervención quirúrgica propuesta es histerectomía, doble anexectomía y citología peritoneal y LND pélvica bilateral por laparoscopia asistida por robot o clásica en menor medida.

#### **1.1.7.1. Recomendaciones de la Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia (SEGO)**

1. En estadios avanzados y estadios iniciales con criterios de alto riesgo: proponen realizar la LND pélvica y aorto-cava sistemática.



2. En estadios iniciales de riesgo intermedio: recomiendan realizar la LND pélvica sistemática y la aorto-cava opcional. En casos de afectación ganglionar pélvica confirmada sí se recomienda completar la LND aorto-cava completa.
3. En estadios iniciales de bajo riesgo: proponen no realizar LND (6).

#### 1.1.7.2. Complicaciones

Asocia mayor comorbilidad pudiendo causar linfedema de la extremidad inferior, formación de linfoquistes, daño de nervios periféricos como el genitofemoral, infección regional ... además de ser una técnica dificultosa en la población obesa (7,19). También añade más tiempo de operación y hospitalización, pérdida de sangre y coste (21).

#### 1.1.8. Pronóstico

La presencia de metástasis en los ganglios linfáticos es el factor con mayor impacto en el pronóstico (22). La terapia sistémica adyuvante está indicada en las pacientes con enfermedad diseminada, habiéndose observado un incremento en la supervivencia (7,23). En caso de no conocer el estado de los ganglios, existe la posibilidad de que algunas pacientes reciban un tratamiento innecesario o vayan a ser infratratadas (8). Por ello se está intentando implantar la técnica del ganglio centinela (TGC) en los casos de bajo riesgo (24,25)

### 1.2. BIOPSIA DEL GANGLIO CENTINELA

#### 1.2.1. Definición

El ganglio centinela (GC) es el primer ganglio regional que recibe flujo linfático de un tumor siendo el más frecuentemente metastatizado de todos los ganglios regionales. Teóricamente cuando este ganglio es negativo tras su análisis histopatológico, la LND reglada puede ser evitada (26). Los beneficios potenciales son una extracción menor de ganglios con una cirugía menos invasiva y por tanto una menor morbilidad (27).

Esta técnica está aceptada e implementada en el manejo del cáncer de mama, melanoma y vulva (7). En el caso del CE, la biopsia del ganglio centinela debería realizarse en el estadiaje quirúrgico de los casos aparentemente confinados al útero y

sin metástasis demostradas con pruebas de imagen (28). Conocer la afectación ganglionar con exactitud es muy importante ya que la metástasis de los ganglios regionales cambia el estadiaje FIGO del estadio I al III (27, 29).

### **1.2.2. Tipos de trazadores disponibles**

- Inyección de sulfuro coloidal marcado con tecnecio (Tc-99m SC) y el uso de una gammacámara.
- Inyección de colorantes azules: 1 % azul de isosulfan y 1 % azul de metileno.
- Inyección de verde de Indocianina (ICG) y el uso de un sistema óptico adaptado para la reproducción de imágenes de fluorescencia infrarroja (NIR) para su detección intraoperatoria.

Varios estudios han analizado el tipo de trazador a usar. Holloway et al. compararon azul de isosulfan e ICG encontrando una detección bilateral superior con ICG en comparación con el colorante azul (97 % vs 77 %,  $p=0,03$ ) (30). Sinno et al. realizaron la misma comparativa obteniendo una superioridad del ICG además de comprobar su superioridad en mujeres obesas (28). Jewell et al. reunieron una muestra de 227 pacientes en la cual 197 recibieron ICG solo y 30 casos recibieron ICG además de azul de isosulfan. El hecho de añadirle el colorante azul no incrementó las tasas de detección de manera significativa. (31). Otros autores también obtuvieron los mismos resultados favorables en cuanto a la detección global y bilateral de GC con la inyección de ICG (24,27,32).

Actualmente el marcador a usar es el ICG. El resto ha quedado relegado al ámbito de investigación (33,34).

El ICG tiene varias ventajas como un coste menor, menos dolor en la inyección, menos efectos adversos (ausencia de radiación), una menor filtración a través de los ganglios al disecarlos y una visualización transcutánea rápida en tiempo real (33,36). Además, preserva la apariencia normal del tejido. Cuando el tejido que contiene ICG se ilumina con un láser de diodo de baja potencia a una longitud de onda de 803 nm, emite una señal a 830 nm que se captura con un sistema óptico adaptado para la reproducción de imágenes de fluorescencia infrarroja (NIR). El software asociado con el dispositivo,

convierte esta señal para que el cirujano vea el verde fluorescente sobre un fondo en blanco y negro (36).

### **1.2.3. Lugar de inyección del trazador**

- 1- En el cuerpo uterino (en la subserosa o miometrio): La tasa de detección aumenta con el número de inyecciones inyectadas en diferentes zonas del cuerpo uterino (25). En un metaanálisis se observó que usando esta técnica aisladamente disminuía la sensibilidad de la técnica (37).
- 2- En el endometrio vía histeroscópica: técnica más complicada y demandante. Una preocupación teórica es la diseminación de células malignas por las trompas a la hora de inyectar el trazador (25). Se ha observado que usando esta técnica aisladamente, disminuye la tasa de detección del GC; aunque teóricamente al poder determinar en qué zona del endometrio inyectar el trazador, este seguiría el camino natural de las células cancerosas siendo la mejor técnica a la hora de localizar la afectación paraaórtica (19,37).
- 3- En el cervix: Se considera la técnica más sencilla y reproducible a la hora de realizar el mapeo linfático (30). Además, el cervix en la mayoría de pacientes no se ve afectado por deformaciones uterinas (leiomiomas, tumores) (13). Aun así, existe la incertidumbre de si inyectando solo en el cervix, se mapeará adecuadamente el área aórtica ya que la difusión linfática del trazador en los cánceres de cervix y de endometrio es ligeramente diferente (25).

La inyección cervical superficial y profunda a las 3 y 9 ofrece simplicidad con buenos resultados siendo la que más consenso recibe en la actualidad. (6)

### **1.2.4. Localización de los ganglios centinela**

La mayoría se encuentran en la cadena iliaca externa. La probabilidad de que los ganglios paraaorticos estén afectados en tumores de bajo riesgo se encuentra entre el 0,8-1 %, incrementándose este porcentaje en pacientes con alto riesgo hasta un 3 % (24).

### **1.2.5. Técnica**

La técnica supone la extirpación limitada de los ganglios linfáticos marcados con el trazador y que por tanto drenan directamente desde el tumor primario (7). Además, la técnica puede permitir detectar drenaje linfático aberrante que pasaría desapercibido con una LND convencional (35).

Se recomienda el abordaje laparoscópico como vía de primera elección (6). Ofrece los mismos resultados oncológicos que la cirugía abierta con las ventajas que ofrece la cirugía mínimamente invasiva (19). La cirugía robótica también ha demostrado eficacia y es aceptable su uso en los centros que dispongan de ella (6). Actualmente en el HU de Basurto es la técnica que se está llevando a cabo.

En los estudios prospectivos que se están realizando con intención de validar la TGC, se realiza la histerectomía, la salpingo-ooforectomía bilateral y LND pélvica completa en todos los casos (29). De esta manera se compara la asociación entre la positividad de los GC y la afectación ganglionar.

Los tumores de moderado y alto riesgo deben someterse directamente a LND pélvica y paraórtica completa sin realizarse en ellos la biopsia del ganglio centinela (28). La disección paraaórtica se realiza en los pacientes con lesiones de alto grado y en aquellos con ganglios linfáticos pélvicos positivos (32).

En caso de que el GC diese positivo intraoperatoriamente, no captase o se observasen ganglios linfáticos pélvicos sospechosos de malignidad, también se debería proceder a realizar la LND pélvica (29).

### **1.2.6. Anatomía patológica**

La ultraestadificación es el objetivo último de la biopsia selectiva de Ganglio Centinela. (6). Los GC negativos tras el examen microscópico con hematoxilina eosina, son examinados con esta técnica (27,38).

Se distinguen tres niveles: ultraestadificación histológica, inmunohistoquímica y molecular (6). Con el ultraestadiaje mediante inmunohistoquímica (para citoqueratinas AE1 y AE3) se ha incrementado la detección de micrometástasis en los GC hasta en

un 40 % (34). Hasta un 15 % de las pacientes podrían haber sido infraestadificadas tras el análisis convencional (6).

Se ha demostrado la relación entre las micrometástasis, el riesgo de recurrencia y el peor pronóstico, por ello son indicación de tratamiento adyuvante (19).

### **1.2.7. Validación**

La TGC en el manejo del CE no ha sido validada para su aplicación de momento en el HU de Basurto, aunque ya hay algunos centros en fase de aplicación y estudios con resultados prometedores hasta la fecha, demostrando la eficacia de la técnica (6).

## **2. OBJETIVOS**

El interés de la TGC en los pacientes con CE de bajo riesgo, recae en el hecho de intentar reducir la morbilidad del estadiaje quirúrgico con la LND pélvica completa, al mismo tiempo que se identifican las pacientes que van a beneficiarse de la terapia adyuvante.

El objetivo principal va a ser estudiar la tasa de detección y analizar el valor predictivo negativo (VPN) de la TGC en las pacientes diagnosticadas de CE de bajo riesgo (endometrioides en estadio IA con grado de diferenciación 1 o 2 y sin infiltración linfovascular), que serán tratadas quirúrgicamente con un mapeo linfático intraoperatorio mediante inyección ICG como trazador y utilizando un equipo robótico con un robot “Da Vinci Xi” dotado de un sistema óptico adaptado para la reproducción de imágenes de fluorescencia (NIR), dentro de un estudio de cohortes prospectivo para la validación de dicha técnica.

Secundariamente se contemplan los siguientes objetivos:

- Determinar la sensibilidad y la especificidad de la TGC.
- Analizar la tasa de detección del GC en cada hemipelvis.
- Analizar la tasa de detección del GC en el área aórtica.
- Topografiar las localizaciones del GC en el CE, utilizando ICG inyectado en cérvix uterino y miometrio.
- Describir los fallos de detección y las complicaciones del procedimiento.
- Analizar la incidencia de micrometástasis en GC.

### **3. MATERIAL Y MÉTODOS**

#### **3.1. REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA**

##### **3.1.1. Estrategia de búsqueda bibliográfica**

Se ha recurrido a libros de referencia en oncología ginecológica para asentar las bases sobre el CE. Se han realizado búsquedas sistemáticas en las siguientes bases de datos: Scopus, Web of Science y Pubmed con el fin de realizar una búsqueda de artículos actuales sobre el tema.

También se han consultado páginas web de organizaciones como la de la “Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM)” o la de la “American Cancer Society” con el fin de encontrar datos estadísticos actualizados acerca del CE. Se ha acudido a guías oficiales como la de la “Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia (SEGO)” donde se explica el manejo actual de este tipo de cáncer ginecológico.

Se produjeron los siguientes términos MESH: “Sentinel lymph node biopsy”, “Endometrial neoplasms”, “Uterine neoplasms” y “Endometrial stromal tumors”, “Optical imaging”, “Indocyanine Green”, “Lymph Node Excision” y “Robotic Surgical Procedures”. Tras definir los términos a usar en la búsqueda se realizaron varias combinaciones con estas palabras utilizando el operador booleano “AND”.

Se planificó realizar una búsqueda principal, general en la que se introdujeron los términos "Endometrial Neoplasms"[Mesh] AND "Sentinel Lymph Node Biopsy"[Mesh] AND "Indocyanine Green"[Mesh]. Posteriormente se realizaron búsquedas más específicas sobre la terapia adyuvante, el colorante usado, la técnica quirúrgica...

Tras realizar esta búsqueda se encontraron 55 artículos en Pubmed y 85 en Scopus. La mayoría de los artículos se repetían en ambas bases por lo que no se decidió aplicar ningún filtro adicional al no ser una cantidad de artículos inabarcable. En Web of Science se realizó la búsqueda sin términos MESH, introduciendo “(Endometrial carcinoma) AND (Sentinel lymph node) AND (Indocyanine green)” obteniéndose una gran cantidad de artículos. Por lo tanto, se optó por filtrar y acotar los artículos

publicados a los años 2000-2020, por idioma (inglés y castellano) y por base de datos en la que buscar (Medline). De esta manera se obtuvieron 77 artículos.

Se tuvo en cuenta la cantidad de veces que habían sido citados los artículos a la hora de seleccionarlos. También se eligieron en base a que revistas los habían publicado y se eligieron aquellas con mayor factor de impacto, a poder ser con un Q1, como Lancet, Gynecology Oncology y American Journal of Obstetrics & Gynecology principalmente. Se prefirieron estudios prospectivos aleatorizados, pero siendo la mayoría de artículos encontrados revisiones y metaanálisis, también fueron escogidos aquellos estudios retrospectivos o no aleatorizados que fueron considerados de interés. Se han utilizado varios ensayos clínicos potentes como FIRES (7), SENTIENDO (8) y ASTEC (18).

### **3.1.2. Criterios de inclusión**

- Artículos publicados en los 20 últimos años
- Estudios en los que la técnica utilizada sea la cirugía laparoscópica o robótica
- Aquellos estudios que utilicen ICG
- Artículos que usen otros trazadores a modo de comparación

### **3.1.3. Criterios de exclusión**

- Artículos que se refieran al cáncer de cervix
- Artículos que solo se centren en la terapia adyuvante
- Artículos que solo hablen de tumores de alto riesgo
- Artículos que realicen abordaje laparotómico

### **3.1.4. Definiciones utilizadas**

Se ha definido la sensibilidad como la proporción de pacientes con enfermedad metastásica nodal que dieron positivo en el análisis intraoperatorio del GC. Es decir, el número de verdaderos positivos.

Los falsos negativos serían aquellos ganglios linfáticos positivos tras realizar la LND que inicialmente tuvieron un GC negativo en el análisis intraoperatorio.

El VPN en cambio, hace referencia a la proporción de pacientes que tras dar negativo en la biopsia del GC, no tuvieron afectación linfática posteriormente.

La especificidad se ha descrito como la probabilidad de que una paciente que no tenga enfermedad metastásica, de negativo en el análisis intraoperatorio del GC.

La tasa de detección global se ha calculado dividiendo el número de pacientes con al menos un GC detectado por la técnica, entre todos los pacientes sometidos a la técnica.

### **3.2. DISEÑO DEL ESTUDIO**

El estudio a realizar es un estudio de cohortes prospectivo que incluye a todas las pacientes diagnosticadas de CE en el área del HU de Basurto en Bilbao, de cualquier tipo histológico, no restringiéndose pacientes por edad, ni patología previa, que sean candidatas a la realización de cirugía vía laparoscópica asistida por robot.

El estudio comenzó a recoger datos de forma prospectiva el 1 de abril de 2018 y finalizó el 30 de marzo de 2020.

El equipo de cirujanos consta de 3 miembros de la sección de ginecología oncológica del HU de Basurto, con experiencia en la realización de este tipo de cirugía de más de 10 años.

Las mujeres serán tratadas quirúrgicamente con un mapeo linfático intraoperatorio mediante ICG como trazador y utilizando un equipo robótico (Da Vinci xi) dotado de un sistema óptico adaptado para la reproducción de imágenes de fluorescencia (NIR).

#### **3.2.1. Muestra**

Se realizó un reclutamiento prospectivo de las pacientes afectas de CE confirmado histológicamente tras biopsia, candidatas a tratamiento quirúrgico primario que acudieron al HU Basurto desde la fecha de inicio del estudio hasta la fecha de fin del estudio. Se seleccionaron consecutivamente y se les ofreció su participación en el estudio. Participaron las mujeres que aceptaron y firmaron el consentimiento informado.



### 3.2.1.1. Criterios de exclusión

- Contraindicación para tratamiento quirúrgico
- Sospecha de enfermedad metastásica en la estadificación preoperatoria
- Radioterapia pélvica o paraaórtica previa
- IMC >50
- Alergia conocida al trazador

### 3.2.1.2. Subgrupos

Las pacientes se estratificaron en dos grupos de acuerdo al riesgo de afectación metastásica ganglionar, para su tratamiento quirúrgico específico habitual:

Grupo A: Bajo riesgo de afectación ganglionar

Grupo B: Moderado y alto riesgo de afectación ganglionar; que incluyen a las que presenten alguno de los siguientes criterios:

- Tumores tipo 2, células claras o seroso papilar
- Adenocarcinoma endometriode grado histológico 3 (G3)
- Sospecha Infiltración por RM mayor del 50% del espesor miometrial
- Adenomegalia en estudio radiológico
- Infiltración cervical en biopsia o sospecha de la misma por RM

### 3.2.2. Procedimiento

A las pacientes de ambos grupos se les inyectó el ICG tanto en cervix como en fondo uterino para detectar los ganglios pélvicos centinela y paraaórticos respectivamente.

A las pacientes del grupo A que participaron en el estudio, tras la inducción anestésica y la realización del neumoperitoneo, se les inyectó 1 ml de ICG diluido (25 mg de ICG en 20 ml de suero salino – 1,25 mg/ml-) en miometrio del fondo uterino bajo control laparoscópico y guiando la aguja canulada a través del orificio cervical. Seguidamente se inyectaron a las 3 y 9 zonas horarias en cérvix uterino, 0,5 ml submucoso y otro 0,5 ml a 1 cm de profundidad con una aguja espinal de 21G. Se procedió a la búsqueda y extirpación del GC por laparoscopia; primero en el área aórtica y después en el área pélvica. En el área pélvica se procedió a abrir el peritoneo de ambas hemipelvis y

disecar las fosas paravesicales y pararrectales. Tras la extirpación del GC pélvico y su remisión al servicio de Anatomía Patológica, se procedió a la realización del resto del tratamiento quirúrgico laparoscópico (histerectomía y doble anexectomía, LND pélvica sistemática).

En el caso de GC positivo, se procedió a estadiaje completo, añadiendo la LND paraaórtica.

En las pacientes del grupo B la inyección del trazador siguió el mismo procedimiento. Primero se realizó la búsqueda del GC en el área aórtica con un acceso laparoscópico trans/ retroperitoneal y para ello se identificaron y disecaron ambos uréteres y la vena renal izquierda. Se localizó y extirpó el GC. Seguidamente se procedió a la realización de la LND aórtica de manera reglada, separando los ganglios obtenidos en grupos (supra o inframesentéricos y derecho o izquierdo). A continuación, con un acceso transperitoneal se procedió a localizar el GC pélvico. Se disecaron las fosas pararrectales y paravesicales. En caso de no encontrarse GC pélvico se inyectó de nuevo en cérvix el trazador con las mismas dosis iniciales. Tras localizar y extirpar el GC se procedió a la LND pélvica sistemática, separando los ganglios en derechos e izquierdos.

Todo el material remitido se procesó en el Servicio de Anatomía Patológica. Aquellos GC negativos con la tinción de hematoxilina eosina, fueron sometidos a ultra estadificación con inmunohistoquímica.

### **3.2.3. Variables a estudio**

Datos personales: Filiación, fecha de nacimiento, número de historia clínica.

Antecedentes personales: Enfermedades previas, alergias, cáncer previo, intervenciones quirúrgicas, tratamientos con quimioterapia o radioterapia, tratamientos hormonales, hábitos tóxicos, antecedentes obstétricos.

Exploración: Peso, altura, IMC.

Intervención quirúrgica:

1. Detección GC: GC aórtico si/no, GC pélvico (derecho/ izquierdo) si/no, tiempo detección (aórtico y pélvico), número y localización, con/sin disección, inyección adicional de trazador si/no.
2. LND aórtica: si/no, tiempo, complicaciones.
3. LND pélvica: si/no, tiempo, complicaciones.
4. Histerectomía y doble anexectomía: si/no, tiempo, complicaciones, transfusiones.
5. Otros procedimientos quirúrgicos: si/no, tiempo, complicaciones.
6. Conversión si/no

Ingreso: Día ingreso, día de alta, complicaciones postoperatorias, nutrición parenteral, transfusiones, variación hematocrito, reintervención si/no.

Estudio patológico: Tipo histológico, grado, tamaño tumoral, infiltración miometrial, afectación espacio linfovascular, afectación extrauterina si/no, nº GC pélvico y afectación; nº GC aórtico y afectación, nº y afectación de ganglios pélvicos izquierdos/derechos, nº y afectación ganglios aórticos supra/infra, derecho/izquierdo, micrometástasis en GC y localización, estadificación.

Tratamientos complementarios: Quimioterapia, Radioterapia, Hormonoterapia adyuvante.

Seguimiento: Recidiva si/no, fallecimiento si/no.

#### **3.2.4. Recogida de datos**

Los datos se recogieron en el cuaderno de recogida de datos por el cirujano responsable el día de la intervención e introducidos en la base de datos Excel posteriormente por cualquiera de los miembros del estudio a lo largo de la semana en curso.

#### **3.2.5. Análisis estadístico**

Los objetivos principales fueron analizados por la Unidad de Investigación del HU de Basurto mediante los programas Statav14.2 e IDM SPSSv23. El estudio descriptivo de la muestra y algunos objetivos secundarios fueron analizados mediante el programa R commander. Cada paciente sirvió como su propio control, comparando los resultados obtenidos en los GC con los obtenidos en los ganglios no centinela de la misma paciente.

### **3.2.6. Consideraciones éticas**

Los participantes en este estudio recibieron el tratamiento quirúrgico habitual y como riesgo adicional podría considerarse la probabilidad de alergia al colorante ICG, aun siendo un trazador aprobado por la Agencia Española del Medicamento

El protocolo de estudio fue aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica del HU Basurto habiendo contado con el permiso de la dirección médica del centro implicado en el proyecto y se rige por los principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos establecidos en la Declaración de Helsinki.

Se garantizó la confidencialidad de los datos personales de acuerdo a la Ley orgánica de protección de datos de características personales 15/1999.

### **3.2.7. Utilidad del estudio**

Si se confirma que el estudio del GC con ICG en el CE es factible y refleja fielmente el estado ganglionar, se evitaría la realización de LND de estadificación en el grupo de pacientes de bajo riesgo que consumen mucho tiempo quirúrgico (al menos 3 horas por procedimiento), generan morbilidad y no están exentas de complicaciones graves intraoperatorias, consiguiendo una valoración ganglionar y posiblemente la identificación de algunas pacientes de bajo riesgo que recidivan.

Mediante la detección de las micrometástasis en GC seremos capaces de identificar a pacientes con peor pronóstico que ahora pasan desapercibidas y que podrían beneficiarse de tratamientos complementarios para el control de su enfermedad.

Si se validara el ICG como trazador permitiría evitar el uso del tecnecio, el trazador clásico, con sus inconvenientes: es mucho más caro, es radiactivo y precisa ser inyectado el día antes lo que supone otra consulta y molestias a la paciente.

### **3.2.8. Medios disponibles**

Contamos con el capital humano y material que componen todo el equipo multidisciplinar especializado en el cuidado y tratamiento de los pacientes con cáncer ginecológico de los servicios de Ginecología, Radiología, Oncología Médica, Anatomía Patológica y Quirófanos del HU de Basurto.

Disponimos del material adecuado para este estudio como es el robot Da Vinci Xi de última generación

#### 4. RESULTADOS

Entre el 1 de abril de 2018 y el 30 de marzo de 2020 se reclutaron 41 pacientes con CE de bajo riesgo que iban a ser sometidas a cirugía. La edad media de las pacientes fue 65,90 años (DS 11,29, rango 34-85). El índice de masa corporal (IMC) medio fue de 28,6 kg/m<sup>2</sup> (DS 6,55, rango 18,6-46,84), siendo un dato de preobesidad. El 60,97 % (24/41) de las pacientes presentaba sobrepeso u obesidad, presentando 3 (7,31 %) de ellas obesidad mórbida. El 75,60 % de las mujeres estaba menopaúsica y una gran parte de ellas presentaba factores de riesgo cardiovascular. En la **Tabla 1** se observa el porcentaje de mujeres de la muestra que presentaba obesidad, hipertensión arterial, diabetes mellitus o dislipemia de base. El 34,15 % (14/41) de la muestra no tuvo ningún factor de riesgo cardiovascular mencionado previamente.

**Tabla 1. Descripción de la muestra.** Número y porcentaje de mujeres de la muestra que presentaron factores de riesgo cardiovascular antes de iniciar el estudio.

Variable	N (%)
Obesidad (IMC>30)	15/41 (36,58 %)
Hipertensión arterial	19/41 (46,34 %)
Diabetes Mellitus II	7 /41 (17,03 %)
Dislipemia	14/41 (34,14 %)

Se realizó la TGC a todas ellas, realizando LND pélvica bilateral a las 41 mujeres (100 %). Solo a 11 (27 %) de ellas que cumplían los criterios de moderado y alto riesgo se les realizó LND paraaórtica.

En la **Tabla 2** se muestran las características tumorales que son factores de riesgo de metástasis ganglionar, en relación con la afectación metastásica de los ganglios linfáticos no centinela extraídos tras realizar la LND. Se puede comprobar que las pacientes que tuvieron diseminación linfática tenían tumores que afectaban el espacio linfovascular y el 100 % partía de un grado de diferenciación 2.

**Tabla 2. Análisis de los factores de riesgo de metástasis linfática.** Se incluye el número de pacientes que tuvo las siguientes características en la pieza quirúrgica y su relación con la diseminación linfática tras el análisis histopatológico de la LND subdividido por cada hemipelvis. El análisis de la afectación de los ganglios aórticos se ha realizado en base a las pacientes a las que se les realizó la LND paraaórtica (n=11). \* Cada casilla incluye el número de pacientes de la muestra y el porcentaje que supone. \*\*Los porcentajes están expresados por columnas.

	<b>Total LND pélvica (N=41)</b>	G. pélvicos izq. + 2/41 (4,88 %)	G. pélvicos izq.- 39/41 (95,12 %)	G. pélvicos dchos + 1/41 (2,44 %)	G. pélvicos dchos - 40/41 (97,60 %)	<b>Total LND aórtica (N=11)</b>	G. aórticos + 3/11 (27,30 %)	G. aórticos - 8/11 (72,70 %)
<b>Tamaño tumoral</b>								
≤2 cm	15/41 (36,58 %)	1 (50 %)	14 (35,90 %)	0	15 (37,5 %)	3/11 (27,27 %)	2 (66,7 %)	1 (12,5 %)
>2 cm	26/41 (63,42 %)	1 (50 %)	25 (64,10 %)	1 (100 %)	25 (62,5 %)	8/11 (72,73 %)	1 (33,3 %)	7 (87,5 %)
<b>Grado</b>								
G1	8/41 (19,51 %)	0	8 (20,51 %)	0	8 (20 %)	0	0	0
G2	30/41 (73,17 %)	2 (100 %)	28 (71,80 %)	1 (100 %)	29 (72,5 %)	10/11 (90,90 %)	3 (100 %)	7 (87,5 %)
G3	3/41 (7,32 %)	0	3 (7,69 %)	0	3 (7,5 %)	1/11 (9,10 %)	0	1 (12,5 %)
<b>Afectación espacio linfovascular</b>								
Si	8/41 (19,51 %)	2 (100 %)	6 (15,38 %)	1 (100 %)	7 (17,5 %)	5/11 (45,45 %)	2 (66,7 %)	3 (37,5 %)
No	33 (80,49 %)	0	33 (84,62 %)	0	33 (82,5 %)	6/11 (54,55 %)	1 (33,3 %)	5 (62,5 %)
<b>Invasión miometrial</b>								
<50%	30/41 (73,17 %)	1 (50 %)	29 (74,36 %)	0	30 (75 %)	5/11 (45,45 %)	2 (66,7 %)	3 (37,5 %)
≥50%	11/41 (26,83 %)	1 (50 %)	10 (25,64 %)	1 (100 %)	10 (25 %)	6/11 (54,55 %)	1 (33,3 %)	5 (62,5 %)

Se extrajeron un total de 16,75 ganglios pélvicos de media (DS 4,84, rango 9-32) tras finalizar la LND pélvica. En la LND de la hemipelvis izquierda se extrajo una media de 8,02 ganglios (DS 2,31, rango 4-15) mientras que en la hemipelvis derecha se extrajeron de media 8,73 ganglios (DS 3,22, 3-17).

De las 41 pacientes que conformaron la muestra, 40 de las pacientes tuvieron un marcaje exitoso de al menos un GC, arrojando una tasa de detección global de la técnica del 97,56 %. 34 pacientes (34/41) marcaron GC en ambas hemipelvis arrojando una tasa de detección bilateral del 82,92 %. En la **Tabla 3** se encuentran descritos los resultados obtenidos con la TGC en nuestra muestra.

**Tabla 3. Resultados obtenidos con la TGC.**

<b>Número medio de GC pélvicos extraídos por paciente*</b>	2,80 (DS 1,26 rango 0-4)
Número medio de GC pélvicos izquierdos extraídos por paciente*	1,50 (DS 0,72, rango 1-4)
Número medio de GC pélvicos derechos extraídos por paciente*	1,48 (DS 0,73 rango 1-3)
<b>Número medio de GC paraaórticos extraídos por paciente*</b>	2,25 (DS 0,957, rango 1-3)
<b>Tasa de detección de GC pélvicos</b>	
Global	97,56 % (40/41)
Izquierda	92,68 % (38/41)
Derecha	87,80 % (36/41)
<b>Tasa de detección de GC paraaórticos</b>	36,36 % (4/11)
<b>Número de pacientes con metástasis linfática (pélvica, paraaórtica o ambas)</b>	9,75 % (4/41)
<b>Número medio de ganglios pélvicos disecados en total en cada paciente</b>	16,75 (DS 4,84, rango 9-32)
Número medio de ganglios pélvicos disecados en la hemipelvis izquierda	8,02 (DS 2,31, rango 4-15)
Número medio de ganglios pélvicos disecados en la hemipelvis derecha	8,73 (DS 3,17, rango 3-17)
<b>Número medio de ganglios paraaórticos disecados</b>	13,09 (DS 5,68, rango 7-23)

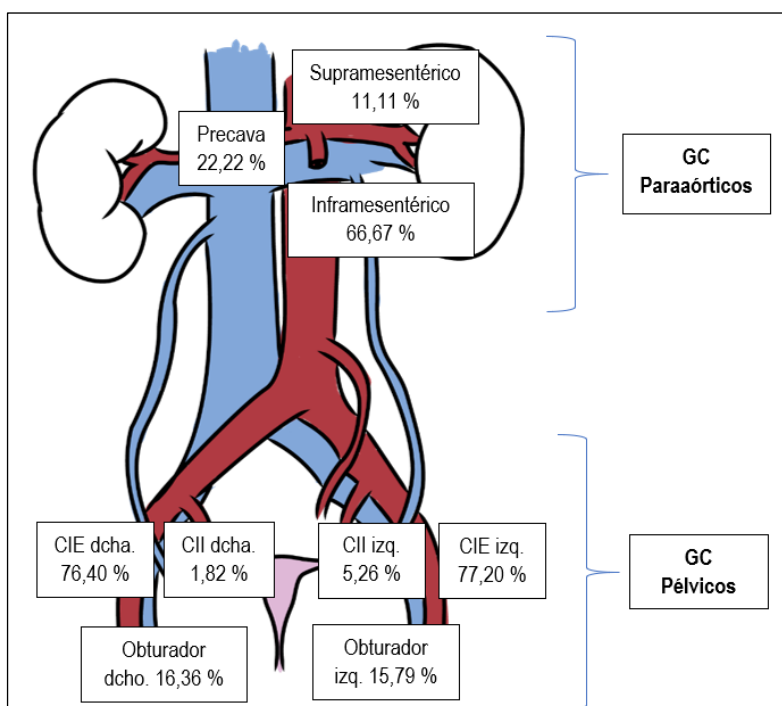
\*El número medio de GC pélvicos y paraaórticos extraídos por paciente está basado en los pacientes que tuvieron un marcaje exitoso en la técnica (N=40 en el caso de los GC pélvicos y N=4 en caso de los GC paraaórticos). El resto de datos está calculado sobre la muestra global (N=41).

Se consiguieron marcar GC en 38 mujeres en la hemipelvis izquierda, mientras que en la hemipelvis derecha se marcaron GC en 36 pacientes. La tasa de detección de la TGC fue del 92,68 % en la hemipelvis izquierda mientras que en la derecha fue del 87,8 %.

Se mapearon 112 GC pélvicos en total. En la hemipelvis izquierda se extrajeron una media de 1,5 GC por paciente (DS 0,72, rango 1-4), muy similar a la hemipelvis derecha, en la cual se extrajeron de media también 1,48 GC (DS 0,73, rango 1-3).

La tasa de detección en el área paraaórtica fue del 36.36 % ya que solo marcaron con ICG los GC paraaórticos de 4 pacientes del total de 11 a las que se les examinó esta región.

En la **Figura 1** y en la **Tabla 4** se pueden ver representados la localización anatómica de los GC resecaados por los cirujanos que fueron marcados con el ICG en el área pélvica y aórtica. Se observa como la gran mayoría (76,79 %) de los GC pélvicos se encontraron en la cadena iliaca externa. En cuanto a los GC paraaórticos, el mayor porcentaje (66,67 %) se encontró debajo de la arteria mesentérica superior.



**Figura 1. Localización anatómica de los GC.** Representación esquemática de la localización y frecuencia de los GC correctamente marcados.



**Tabla 4. Localización anatómica de los GC encontrados.** La "n" corresponde al número de GC extraídos en cada zona tras el marcaje con el ICG. Los porcentajes están expresados por columnas.

<b>Localización GC pélvico</b>	<b>Izquierda</b> (GC n=57)	<b>Derecha (GC</b> n=55)	<b>Número de GC pélvicos mapeados</b> <b>TOTAL (GC pélvicos n =112)</b>
Cadena iliaca externa (CIE)	44 (77,20 %)	42 (76,37 %)	<b>86 (76,79 %)</b>
Obturador	9 (15,79 %)	9 (16,36 %)	18 (16,07 %)
Cadena iliaca primitiva (CIP)	1 (1,75 %)	3 (5,45 %)	4 (3,57 %)
Cadena iliaca interna (CII)	3 (5,26 %)	1 (1,82 %)	4 (3,57 %)
<b>Localización GC paraaórticos</b>			<b>Número de GC aórticos mapeados</b> <b>TOTAL (GC aórticos n =9)</b>
Inframesentérico			<b>6 (66,67 %)</b>
Precava			2 (22,22 %)
Supramesentérico			1 (11,11 %)

De las 40 pacientes que mapearon al menos un GC, hubo dos que tuvieron GC positivos en la pelvis izquierda (5 %).

Ambas pacientes también dieron positivo en el GC paraaórtico detectado en el procedimiento. Tras realizar el análisis histopatológico postoperatorio de la pieza quirúrgica y del resto de ganglios de la LND pélvica y paraaórtica, se encontró afectación metastásica en los ganglios linfáticos no centinelas izquierdos y en los ganglios paraaórticos. Las dos pacientes partían de estadios clínicos IA. En principio se trataban de tumores de bajo riesgo, adenocarcinomas de histología endometrioide, con menos del 50 % de invasión miometrial y de grado de diferenciación 2. En el análisis postquirúrgico (pT) se constató que ambos tumores tenían infiltración linfovascular y en una de las pacientes, además, infiltraba más del 50% del miometrio. Por lo tanto, el estadiaje prequirúrgico mediante RM en esta paciente no fue del todo correcto ya que en realidad partía de un estadio clínico IB. Ambas ascendieron a un estadio pT: IIIC2 por lo que se les planificó tratamiento adyuvante con quimioterapia y radioterapia.

Hubo otro caso de afectación metastásica del resto de los ganglios pélvicos de la hemipelvis derecha, en el cual no hubo afectación metastásica del GC de esa hemipelvis, resultando ser un falso negativo. Esta paciente tenía invasión miometrial mayor del 50 % y los ganglios paraaórticos fueron negativos. Partía de un estadio clínico IB. Su estadio final fue pT: IIIC1 y también se le pautó tratamiento adyuvante

con radio-quimioterapia. Esta mujer había recibido terapia hormonal sustitutiva durante 10 años.

Por tanto, de estas 40 pacientes que detectaron al menos un GC, resultó que 3 pacientes tuvieron afectación metastásica pélvica finalmente. Dos se correspondieron a verdaderos positivos y el tercero a un falso negativo. En la **Tabla 5** se puede observar un resumen de los resultados obtenidos en las 41 pacientes que conformaron la muestra y que mapearon exitosamente el GC o no lo captaron, y los resultados obtenidos tras comprobar la afectación ganglionar tras la LND.

**Tabla 5. Resultados de la TGC y su relación con la afectación ganglionar metastásica tras el análisis anatomopatológico.** Cada casilla muestra el número de pacientes que tuvo afectación ganglionar o no, teniendo en cuenta si dio un resultado de afectación positivo o negativo en el GC, o directamente no detectó ningún GC. \*Los porcentajes están calculados sobre el 100% de la muestra (n=41).

N=41 (100 %)*	Verdadera afectación ganglionar	No afectación ganglionar
GC pélvicos <b>positivos</b>	2 (4,88 %)	0
GC pélvicos <b>negativos</b>	1 (2,44 %)	37 (90,24 %)
<b>No captación GC</b>	0	1 (2,44%)

El resto de GC pélvicos de las 37 (37/40) mujeres restantes, en las que captó el GC y dieron negativo para metástasis en el análisis intraoperatorio del GC, no tuvieron afectación en la muestra de anatomía patológica analizada postquirúrgicamente.

Teniendo en cuenta todos los casos que conforman la muestra (40/41), incluyendo todos los estadios, el VPN de la técnica fue del 97,37 % (IC 95 % 86,5-99,53 %). La sensibilidad de la TGC para identificar enfermedad metastásica fue del 66,67 % (IC 95 % 20,77-93,85 %), ya que de las 3 pacientes que tuvieron diseminación pélvica, una no pudo ser identificada previamente a la LND mediante la TGC.

En cuanto a la especificidad, fue del 100 % (IC 95 % 90,59-100 %) y el valor predictivo positivo (VPP) fue del 100% (IC 95 % 34,24-100 %).

Siendo el objetivo principal del estudio analizar la eficacia de la TGC en mujeres con un estadio precoz del CE de bajo riesgo, se tomaron en cuenta las mujeres que finalmente tuvieron un estadio IA (n=27) para analizar estos mismos parámetros. Se obtuvo un resultado del 100 % en la especificidad y VPN. La sensibilidad y el VPP no se pudieron analizar debido al mínimo número de pacientes con ganglios afectados.

También hallaron dos casos con enfermedad metastásica de pequeño volumen, uno con micrometástasis y el otro con células tumorales aisladas, detectados por ultraestadiaje en los GC.

En uno de los casos catalogado como verdadero positivo, además de tener afectación metastásica en los GC y ganglios no centinela pélvicos izquierdos, y en los ganglios paraaórticos, se descubrió micrometástasis en el GC pélvico derecho que marcó. Correspondía a un adenocarcinoma endometriode de 4,9 cms, de grado de diferenciación 2, con una afectación miometrial superior al 50% y con afectación linfovascular aun partiendo de un estadiaje clínico IA. Su estadiaje final fue pT: IIIC2 debido a la afectación paraaórtica. Se le planificó terapia adyuvante.

El otro caso en cambio, correspondió a otra mujer y a la hemipelvis izquierda. De entre las 36 mujeres de las 38 (38/41) que mapearon y que no tuvieron afectación linfática en la hemipelvis izquierda, a 1 se le detectó tras realizar ultraestadiaje en el estudio anatomopatológico, células tumorales aisladas en los dos GC izquierdos que captaron el ICG. El tumor de la paciente fue un tumor endometriode de 1,5 cms, de grado 2, con menos del 50% de infiltración miometrial y sin afectación linfovascular, catalogándose finalmente con un estadio IA. No se le planificó tratamiento adyuvante.

En la **Tabla 6** se observa la cantidad de mujeres que marcaron exitosamente el GC con la TGC, en relación con la afectación metastásica de los ganglios extraídos en la LND subdividido por cada hemipelvis tras analizarlos por anatomía patológica convencional.

**Tabla 6. Detección de GC subdividido por hemipelvis.** Se refleja en cuantas pacientes de las 41 que conforman la muestra se obtuvo un marcaje exitoso del GC (sin tener en cuenta su positividad o negatividad intraoperatoria) y en cuantas tras el análisis anatomopatológico convencional (no ultraestadiaje) de la LND pélvica o paraaórtica respectiva, se encontró diseminación linfática. Los números corresponden al número de pacientes de la muestra que se encontraron en cada situación.

Detección Ganglios Centinela con el ICG		Hemipelvis izquierda (n=41)	Hemipelvis Derecha (n=41)	Paraaórticos (n=11)
Sí	Diseminación linfática Sí	2	1	2
	Diseminación linfática NO	36	35	2
<b>TOTAL</b>		<b>38</b>	<b>36</b>	<b>4</b>
No (fallo de la técnica)	Diseminación Linfática Sí	0	0	1
	Diseminación Linfática NO	3	5	6
<b>TOTAL</b>		<b>3</b>	<b>5</b>	<b>7</b>

De las 3 (3/41, 7,31 %) mujeres que no mapearon el GC en la hemipelvis izquierda y de las 5 (5/41, 12,19 %) que no mapearon GC en la hemipelvis derecha, solo 1 paciente coincidió que no mapeo en ambas hemipelvis. El tumor de la paciente correspondió a un tumor endometriode de bajo riesgo sin ningún tipo de diseminación linfática, y obtuvo un estadio postquirúrgico IA. Por lo tanto, la tasa de detección de los GC en el estadio IA fue del 96,29 %, ya que de las 27 pacientes que tuvieron un estadio pT: IA, la paciente mencionada previamente no marcó ningún GC.

De las mujeres restantes que no marcaron en alguna de las hemipelvis, el 50 % tuvo un estadiaje postquirúrgico IA y el otro 50 % IB.

También hubo 2 (2/41, 4,88 %) casos con afectación extrauterina en los ovarios. Ambas fueron sometidas a LND pélvica y paraaórtica. Las dos partieron de una estadiaje prequirúrgico IB aunque tras el análisis de la pieza completa, en ambos casos se observó que invadía menos del 50 % del miometrio (el estadio real hubiera sido IA y con características de bajo riesgo).

En cuanto a los ganglios paraaórticos, en la evaluación intraoperatoria, 2 pacientes de las 4 (4/11) que marcaron el GC paraaórtico con ICG, dieron positivo para metástasis en el GC intraoperatoriamente. Estos se encontraron en localización inframesentérica.

Tras la evaluación anatomopatológica de la LND paraaórtica de las 11 pacientes, se observó que 3 (3/11, 27,27 %) de ellas tuvieron los ganglios regionales paraaórticos no centinela con afectación metastásica, siendo un caso de ellos, en el que no había se había marcado el GC.

De estas 3 pacientes que tuvieron afectación en la región aórtica, 1 no tuvo afectación pélvica. Por lo tanto, de las 41 pacientes que conformaron la muestra, 1 (2,44 %) tuvo afectación paraaórtica aislada.

Dos de los tumores con afectación paraaórtica postoperatoria, tenían un estadiaje prequirúrgico IA y el tercero IB, ascendiendo los tres a un estadio pT: IIIC2 tras el estadiaje quirúrgico. El tumor de la paciente que tuvo afectación paraaórtica aislada es el que correspondía a este estadio clínico IB ya que con la RM se apreciaba una invasión miometrial superior al 50 %. Al realizar la histerectomía y analizar la pieza completa por anatomía patológica en cambio, se observó que realmente invadía menos del 50 %. Por ello, el estadio prequirúrgico de este tumor hubiera sido IA. Esta fue una de las dos pacientes que tuvieron afectación extrauterina.

Se ha recogido las características clínico patológicas de los tumores extraídos tras analizar la pieza quirúrgica en la **Tabla 7**. Se observa como la inmensa mayoría de ellos corresponden a CE de grado de diferenciación 2 y de estadio IA.

**Tabla 7. Características histopatológicas y estadiaje postquirúrgico de los tumores.**

<b>Patología final (grado postoperatorio) (n=41)</b>	
Endometrioides	38 (92,60%)
G1	8 (19,51%)
G2	30 (73,17%)
G3	0
Seroso	1 (2,44%)
Carcinosarcoma	1 (2,44%)
Carcinoma mesonéfrico	1 (2,44%)
<b>Estadio postquirúrgico (n=41)</b>	
IA	27 (65,85%)
IB	8 (19,51%)
II	1 (2,44%)
IIIA	1 (2,44%)
IIIB	0
IIIC1	1 (2,44%)
IIIC2	3 (7,32%)
IV	0

El tiempo medio de hospitalización fue de 2,95 días (DS 0,835 rango 2-5). De la muestra de 41 pacientes, 4 (9,75 %) tuvieron complicaciones postoperatorias teniendo 3 de ellas un IMC superior a 30.

Las complicaciones de 2 pacientes se relacionaron con la LND. A una paciente se le tuvo que drenar un linfocele abcesificado en la cadena iliaca externa. Otra paciente tuvo que ser reoperada de urgencia debido a sangrado de la vena obturatriz. Tuvo que recibir transfusiones intraoperatorias y postoperatorias.

En cuanto a la tercera paciente, su complicación se relacionó con la histerectomía ya que tuvo dehiscencia de la cúpula vaginal. La última afectada sufrió un infarto agudo de miocardio con elevación del ST 2 semanas después de la cirugía que precisó una angioplastia con colocación de dos stent. Posteriormente entró en parada cardiorrespiratorio y evolucionó a un edema pulmonar. No falleció y hay que recalcar que se trataba de una mujer de 81 años, con factores de riesgo cardiovascular y cardiopatía previa.

No se ha observado ningún tipo de reacción adversa al trazador ICG.

Durante el seguimiento hubo 1 fallecimiento el cual correspondió a una recidiva al de 4 meses de la operación en una mujer de 82 años con un CE seroso de alto grado y de estadio pT: IB.

## **5. DISCUSIÓN**

El objetivo principal de este estudio era determinar la tasa de detección y el VPN que tenía la TGC en el estadiaje del CE de bajo riesgo en estadios IA, usando la inyección de ICG como trazador y un equipo robot (Da Vinci Xi) dotado de un sistema óptico adaptado para la reproducción de imágenes de fluorescencia (NIR).

En este estudio, en los casos con un estadio pT: IA (27 casos), se puede asegurar que el resultado fue preciso en el 100 % de los casos que tuvo GC negativos para enfermedad metastásica. Este es el VPN ya que todas las pacientes de este subgrupo que marcaron GC y obtuvieron un resultado negativo en ellos, no tuvieron afectación metastásica tras el análisis anatomopatológico de toda la pieza quirúrgica. Este resultado muestra la equivalencia en cuanto al estadiaje quirúrgico realizado con la

biopsia del ganglio centinela y la LND. La especificidad también fue del 100 %, ya que todas las pacientes sin diseminación linfática dieron negativo con la TGC.

Entre los 27 (27/41, 65,85 %) pacientes con estadio pT: IA no hubo falsos negativos pero la tasa de detección fue del 96,29 % ya que de las 41 pacientes que conformaron la muestra, la única que no mapeo ningún GC en ninguna hemipélvis fue una paciente con un CE endometriode en estadio IA.

Tomando el conjunto total de pacientes como referencia, sin tener en cuenta el estadio en el que se encontraban, la tasa de detección del GC global fue del 97,46 % (40/41). El VPN fue del 97,37 %, ya que se encontró un falso negativo. El VPP fue del 100 %, así como la especificidad. La sensibilidad fue del 66,67 %. El intervalo de confianza al 95 % tan amplio obtenido, muestra que este último parámetro tiene un escaso valor. Esto es debido posiblemente al pequeño tamaño muestral empleado y, sobre todo, a los resultados obtenidos en él.

Muchos estudios han realizado un análisis similar con el objetivo de instaurar la técnica en el estadiaje quirúrgico de los tumores de bajo riesgo. Los primeros se realizaron principalmente con mezclas de colorantes azules, Tc-99m SC e ICG, con el fin de comprobar la utilidad de la técnica y comparar la superioridad de los trazadores. Obtuvieron unos resultados prometedores.

En el 2015 How et al. publicaron un estudio en el cual habían seguido a 227 mujeres con CE en estadio I durante un año. Además de utilizar el ICG como trazador, también mezclaron un colorante azul y TC-99m SC. 10 casos tuvieron diseminación linfática y en todas ellas se había detectado el GC. A 9 de estas 10 mujeres el GC les dio positivo para metástasis, resultando en una sensibilidad del 90 % (IC 95 % 54,0-99,09) obteniendo un solo falso negativo (33).

Ballester et al. utilizaron TC-99m SC y colorante azul. Registraron que ninguna de las mujeres con GC negativos seguidas en su estudio prospectivo tuvieron finalmente ganglios no centinela positivos tras la LND, obteniendo un VPN del 100%. No hubo falsos negativos (39).

En un metanálisis y revisión sistemática de 55 estudios, con un total de 4915 mujeres incluidas, se obtuvo una sensibilidad del 96 % (IC 95 %, 93-98) en la detección de enfermedad metastásica en los GC. El VPN global fue del 99,7%. En los casos con

metástasis en los GC, estos ganglios fueron los únicos ganglios positivos identificados en el 66 % de los casos (35). En otro metanálisis de 26 estudios realizado con 1101 pacientes, se observó que la sensibilidad fue del 93 % (IC 95 % 87,0-100,0) (37). Ambos metaanálisis incluyeron estudios en los que incluyeron mujeres de todas las edades, estadios y técnicas con marcadores diferentes.

Otros estudios prospectivos realizados con anterioridad en los que usaron tecnecio y colorante azul, obtuvieron una sensibilidad de entre el 89-100 % con una alta tasa de detección (25,29).

Actualmente el trazador con vistas a usarse en la práctica clínica es el ICG habiendo conseguido datos muy favorables (20). Plante et al. realizaron un estudio inyectando ICG y obtuvieron una sensibilidad del 93,3 % (33). Varios estudios encontrados en la bibliografía realizaron un estudio con un diseño similar al nuestro siguiendo el mismo procedimiento (20,27,31,33) y obtuvieron unas tasas de detección global de entre el 95-97 % y bilaterales del 74-88 %.

Rossi et al. en el 2017 realizaron el ensayo FIRES, un cohorte prospectivo y multicéntrico en el que inscribieron a 385 pacientes con CE de cualquier histología y grado, con un estadio I clínico, que fueron sometidas a un estadiaje quirúrgico inyectando ICG y un abordaje laparoscópico asistido con robot. Demostraron una sensibilidad de la técnica de un 97,2 % (IC 95 % 85,0–100). Además, entre los 258 pacientes que tuvieron GC negativos (sin afectación), 257 no tuvieron afectación del resto de los ganglios linfáticos no centinela tras realizar la linfadenectomía y realizar el análisis histopatológico, resultando en un VPN del 99,6 % (IC 95 % 97,9–100) (7).

En el estudio prospectivo multicéntrico SENTIENDO concluyeron que la TGC puede diagnosticar con certeza la implicación de los ganglios linfáticos en la enfermedad en los pacientes con riesgo bajo (CE tipo I, estadio IA, G1o G2) y que de la misma manera la terapia adyuvante puede ser planificada sin la necesidad de una LND pélvica completa. En los pacientes con riesgo intermedio (CE tipo 1 estadio IA G3 o estadio IB G1-2) y alto riesgo (CE tipo 1 estadio IB G3 o tipo 2) en cambio no se puede omitir actualmente la LND pélvica (8).

Esto se debe a que las pacientes con CE de bajo riesgo, son las que con más probabilidad tengan la enfermedad confinada en el útero a la hora de la intervención y



las que con menor probabilidad tengan los linfáticos interrumpidos con masa tumoral (25).

Cuando el GC es negativo para metástasis, es muy improbable que las células malignas hayan difundido más allá (13). Esto se apoya en los resultados obtenidos por How et al. ya que obtuvieron un VPN del 99 % con unos intervalos de confianza muy estrechos. También obtuvieron un VPP del 100 % (IC 95 % 60-100). Además, el estudio demostró que el 70% de los casos con un estadio IIIC estaban confinados únicamente al GC reforzando la idea de que el GC es la localización más frecuente de metástasis (33).

Hagen et al. usaron el mismo procedimiento que nuestro estudio y comprobaron que todos los pacientes que presentaron GC positivos eran GC pélvicos (27). Este dato fue apoyado por el estudio prospectivo llevado a cabo por How et al., que, aunque usaron otro trazador, detectaron 96 GC en la hemipelvis derecha y 112 en la izquierda, en comparación con los 17 GC que se detectaron en el área paraaórtica derecha y 4 en la izquierda (29).

En el estudio actual, se extrajeron 112 GC pélvicos en total y 9 paraaórticos. La LND paraaórtica no se les realizó a las 41 pacientes, solo a aquellas que cumplían criterios de moderado o alto riesgo de diseminación como infiltración del espacio vasculo-linfático, infiltración mayor del 50 % del espesor miometrial, tumores de alto grado... por ello solo 11 pacientes fueron sometidas a estudio de GC paraaórtico y a su respectiva LND. En esta muestra, en comparación con otros estudios, se obtuvo un porcentaje mayor de casos con afectación paraaórtica.

En este estudio la localización más prevalente fue en la cadena iliaca externa con un 76,79 % de los GC rastreados en el área pélvica, seguido del área obturatriz, con un 16,07 % de los casos. Respecto a los ganglios paraaórticos el 66,67 % de los GC encontrados en la zona fueron inframesentéricos. Este dato se ve respaldado por varios estudios (20,27,39).

En una cohorte se observó que la prevalencia de metástasis ganglionares en los CE de bajo riesgo es de un 0,3 % (1/385). Realizaron un seguimiento de 5,4 años y describieron que solo 5 de los 31 fallecidos durante el seguimiento, fallecieron debido al cáncer (21).

En el presente estudio, partiendo de estadios preoperatorios de bajo riesgo de afectación linfática, se diagnosticó 1 caso con metástasis pélvicas (2,44 %), otra tuvo afectación paraaórtica aislada (2,44 %) y dos tuvieron afectación en ambas regiones: pélvica y paraaórtica (4,88 %). Es decir, 4 (9,75 %) mujeres de las 41 que conformaron a muestra tuvieron afectación metastásica. Se trata de un porcentaje superior a otros estudios, posiblemente debido a la pequeña muestra usada.

Hubo un caso de fallecimiento debido a recidiva tumoral. Esta correspondió a un tumor de alto riesgo, siendo de histología seroso y de estadio pT: IB.

Chiang et al. tras analizar 201 pacientes con CE que habían sido sometidos a LND pélvica y paraaórtica, determinaron cuantas de ellas tuvieron ganglios paraaórticos afectados aisladamente sin tener afectación pélvica. Solo dos pacientes dieron positivo (1,2 %). Ambos eran un estadio IIIC y tenían una invasión miometrial superior al 50 %. Por tanto, concluyeron que realizar LND paraaórtica a todos los pacientes tenía un valor diagnóstico y terapéutico mínimo (40).

En nuestro estudio en cambio, se ha podido comprobar que tumores con un estadiaje clínico IA pueden tener incluso afectación paraaórtica aislada. La paciente que tuvo afectación paraaórtica aislada partió de un estadio clínico IB, pero tras el análisis anatomopatológico de toda la pieza se observó que la infiltración miometrial fue inferior al 50 %, por lo que realmente en un principio se trataba de un estadio IA clínico. Este hecho por un lado es una clara evidencia de la poca precisión del estadiaje prequirúrgico mediante las pruebas de imagen como la RM. Los estadios prequirúrgicos no siempre coinciden con los postquirúrgicos a la hora de valorar el grado de infiltración miometrial mediante RM pélvica, sobre todo, cuando existen miomas uterinos.

Por otro lado, se recalca la importancia de conocer el estado de afectación ganglionar ya que la afectación paraaórtica supone una diseminación metastásica a distancia y no locorregional como lo sería la pélvica, con un peor pronóstico.

Por ello hay estudios que apoyan realizar disección paraaórtica hasta la altura de la vena renal izquierda en los pacientes con al menos un factor de riesgo para enfermedad ganglionar (41).

La enfermedad metastásica de pequeño volumen supone más del 30 % de los casos de afectación ganglionar (42). Se ha comprobado que el ultraestadiaje aumenta el estadio al 5 % de las mujeres. El hecho de proveerles a los patólogos de los ganglios más relevantes, como son los GC, les permite centrar su atención en el análisis de estos pues tienen tres veces más posibilidades de acoger células tumorales metastásicas que cualquier otro ganglio escogido aleatoriamente (8,13,34).

Backes et al. en su estudio reclutaron a 200 pacientes con CE. A 11 pacientes se les detectó GC positivos con el ultraestadiaje. 9 de estos 11 pacientes tenían un CE en estadio I o II; otro fue estadio IA, pero con una variante mixta; el último tuvo un carcinosarcoma en estadio IIIB. Ninguno de los 10 pacientes con un estadio precoz recurrió en los 31 meses de media de seguimiento. Además, ninguno de los pacientes tuvo afectación de otros ganglios no centinela (43).

En una serie de 44 casos con enfermedad metastásica de pequeño volumen, todas las pacientes fueron consideradas como afectadas metastásicamente y recibieron tratamiento adyuvante. Tuvieron una recurrencia del 4,7 % en el caso de las micrometástasis y de un 0-8,7 % en el caso de las células tumorales aisladas (44). Plante et al. manifiestan no basar la elección de la terapia adyuvante únicamente valorando la afectación ganglionar. Refieren que se debería de tener en cuenta factores asociados al tumor como la histología, la invasión miometrial... (45).

La evidencia actual apoya el uso de terapia adyuvante en el caso de las micrometástasis, decidiendo en base a los factores uterinos y tumorales la adición de terapia adyuvante en los casos de células tumorales aisladas (42,46).

En nuestro estudio se obtuvo un caso con micrometástasis y otro con células tumorales aisladas. El hecho de detectar micrometástasis permite pautar terapia adyuvante posteriormente. En nuestro caso, la paciente que tuvo micrometástasis en un GC, también tuvo afectación ganglionar pélvica metastásica en la hemipelvis contralateral además de afectación paraaórtica, por lo que se le iba a programar tratamiento adyuvante inevitablemente. En el caso de las células aisladas no se programó adyuvancia. Los factores asociados al tumor eran de bajo riesgo y se obtuvo un estadio final pT: IA. Todavía está en debate como manejar a estas pacientes y se reclama la

necesidad de estudios con mayor evidencia sobre el manejo de estos casos ya que se han observado recurrencias en la bibliografía.

En una revisión bibliográfica se observó que globalmente la tasa de falsos negativos era de entre 0 y 33 % (19). Podría deberse a la invasión miometrial profunda, insinuando que el tiempo de crecimiento del tumor habría sido extenso y que por lo tanto las células tumorales podrían haber aumentado su capacidad de realizar metástasis y por ello bloquear los canales linfáticos, alterando la circulación linfática original (24).

En varios estudios en cambio, se ha encontrado que los falsos negativos correspondían con cánceres de alto riesgo (8,47). En el estudio SENTIENDO (8) los únicos 3 falsos negativos que se encontraron fueron en pacientes con una histología de alto grado.

El falso negativo obtenido en el estudio presente se trató de un tumor de gran tamaño, con infiltración de más del 50 % del espesor miometrial y con afectación linfovascular, por lo que la circulación linfática se podría haber alterado y consecuentemente no haber accedido el marcador al ganglio afecto.

El 92,60 % de los tumores tuvieron una histología endometriode, perteneciendo a este grupo todos los casos con diseminación ganglionar incluyendo el único falso negativo obtenido en el estudio. Solo hubo 3 pacientes con una histología diferente de alto grado. Una tuvo una patología final de adenocarcinoma seroso con un estadio pT: IA; otra tuvo un carcinosarcoma con estadio pT: IB y la última tuvo un carcinoma mesonéfrico con un estadio pT: IA. Ninguna dio positivo en los GC ni tuvo afectación ganglionar no centinela. Por lo tanto, hay que tener en cuenta más datos además del tipo histológico como la invasión miometrial o la afectación linfovascular a la hora de determinar el riesgo de afectación linfática.

Es importante analizar la afectación ganglionar en las pacientes que en principio presentan un bajo riesgo, ya que, en caso de tener afectación, este es un factor pronóstico mayor (29). En un estudio prospectivo en el que incluyeron 46 mujeres con CE, observaron que de las 27 mujeres con un grado 1 en la biopsia prequirúrgica, 4 tuvieron afectación linfática. También observaron que de las 10 mujeres que tuvieron un GC positivo, 3 de las 4 que en principio basándose en la biopsia prequirúrgica tenían

un grado 1, ascendieron a un grado 2 o 3 en la biopsia definitiva. Esto muestra la poca precisión de la biopsia prequirúrgica no ejemplificando el resto de la lesión (39).

En nuestro estudio, varias pacientes han incrementado de estadio tras el análisis ganglionar. 3 de ellas tuvieron afectación ganglionar paraaórtica no detectada prequirúrgicamente por lo que ascendieron de un estadio I a un IIIC2. La mujer con afectación pélvica también ascendió a un estadio IIIC1, lo cual conlleva un tratamiento adyuvante y un pronóstico diferente.

La SEGO ha recopilado los datos de más de 1.500 pacientes sometidas a este procedimiento con inyección de ICG publicados en la bibliografía, obteniendo unas tasas de detección de entre el 65-100 %, siendo la bilateral de un 67 %; una sensibilidad del 67-93 % y especificidad del 96 %; un 5 % de falsos negativos y un VPN 96-100 %. El GC fue el único afectado en el 91 % de los casos publicados, y el 87 % de estos CE asoció invasión linfovascular (6). Estos datos concuerdan y son respaldados por los datos obtenidos en nuestro estudio.

### **5.1.LIMITACIONES ENCONTRADAS**

La precisión y el mayor éxito de la TGC viene definida cuando detecta ganglios bilaterales, ya que el drenaje linfático en la pelvis no es unilateral (31). El rastreo de GC tiene una tasa mayor de fracaso a la hora del mapeo bilateral. En algunos pacientes falla el marcaje debido a la obstrucción linfática por el tumor antes de llegar al ganglio linfático (sobre todo en los de alto grado). Aun así, la mayoría de pacientes que no marcan el ganglio, no tienen metástasis ganglionares (48).

Se han analizado ciertos factores hipotéticos que podrían influir en un mapeo exitoso entre los que se incluyen factores del paciente (edad, IMC); factores que influyen el drenaje linfático (inflamación pélvica, adherencias, endometriosis...); factores tumorales (tamaño, involucración del segmento uterino bajo, ganglios linfáticos engrosados, estadiaje FIGO, tipo de histología) y factores del cirujano (el tipo de trazador utilizado, la experiencia individual) (48).

Se ha observado que aquellas pacientes más añosas obtienen peores resultados en cuanto a la captación. Este hallazgo puede ser debido al aumento de tejido fibrótico y grasa con la edad, el cual dificulta el drenaje linfático (38).

Abu-Rustum et al. en su estudio describieron que, de las 42 mujeres incluidas, 6 pacientes (14 %) tuvieron un rastreo fallido y no marcaron los GC con el colorante azul y el Tc-99m SC. Propusieron la siguiente explicación: 2 de las mujeres eran obesas mórbidas lo que pudo dificultar la visualización del trazador; 3 casos fueron realizados por cirujanos principiantes; y el último fracaso fue una mujer de 82 años que tenía unos vasos iliacos muy tortuosos (25).

En el presente estudio, de la muestra de 41 pacientes, 40 (97,56 %) pacientes marcaron un GC por lo menos, teniendo 34 de estas pacientes un marcaje bilateral en ambas hemipelvis (82,92 %). No se ha observado ningún factor considerable y relacionable que justifique la ausencia de marcaje, ya que de las 7 pacientes que no marcaron alguna de las hemipelvis, solo dos tenían obesidad de clase I (IMC 30-34,9), siendo la única paciente que no marcó en ninguna de las hemipelvis una de ellas. Solo dos de las 7 pacientes eran añosas (82 y 83 años, no obesas) y los tamaños tumorales fueron igual o menores de 2 cms en 3 de ellas.

La experiencia de los cirujanos es un aspecto muy importante a tener en cuenta también (38). Sugieren que un cirujano debería de haber realizado el procedimiento por lo menos 30 veces para dominar la técnica (24). Además, aseguran que los resultados encontrados en ciertos estudios en los que colaboran exclusivamente cirujanos expertos en la técnica, puede que sean más favorables (13).

En un análisis retrospectivo realizado entre 2014 y 2016 observaron que la proporción de pacientes con una tasa de detección exitosa en el procedimiento se incrementó de un 57,70 % a un 83,30 % entre los primeros meses y los últimos meses recogidos en el estudio. Remarcaron la repercusión de la curva de aprendizaje a la hora de realizar la técnica correctamente y de esta forma de conseguir el éxito con la técnica (38).

Los cirujanos que llevaron a cabo la técnica en este estudio fueron 3 ginecólogos oncológicos con más 10 años de experiencia en este tipo de cirugías y no se observaron variaciones en cuanto a la detección a lo largo del periodo que duró el estudio.

En el estudio prospectivo realizado por Paley et al. describieron que el 51 % de las participantes eran obesas y el 20 % obesas mórbidas (20). En nuestro estudio el 36,58 % de las pacientes fueron obesas, teniendo 3 (7,31 %) de ellas obesidad mórbida. Curiosamente estas últimas marcaron los GC bilateralmente.

Se ha comprobado que la distribución del trazador puede verse afectado por el IMC (31,35). Por ello en mujeres con IMC superior a 30 se debería de realizar el rastreo con ICG ya que es visible a través de la grasa (28,48). En un estudio preclínico se probó a mezclar ICG con Albúmina sérica humana pero no pudo demostrar la superioridad de la mezcla (49).

En la bibliografía (43), al igual que en nuestro estudio, no se han detectado efectos adversos severos relacionados con el trazador.

Las diferencias acerca de la detección que existen entre los diferentes estudios que usaron ICG a la hora de detectar el GC (20,27,33,34,31) podría ser el hecho de que algunos no utilizaron exclusivamente el ICG y también usaron otros trazadores, por lo que la cantidad de ICG inyectado fue menor en los que combinaron con otros. Además, la profundidad de inyección en el cervix también fue diferente entre los estudios.

En una revisión bibliográfica analizaron varios estudios sobre la TGC en el CE y observaron una gran heterogeneidad en cuanto a las tasas de detección y sensibilidad. Esto podría deberse entre otras por las diferentes técnicas de inyección usadas y la falta de convenio a la hora de establecer las definiciones de los parámetros a analizar. Se propone unificar la terminología y la metodología de los futuros estudios para hacerlos más comparables y comprensibles (34).

El mayor obstáculo para estandarizar esta técnica en CE de moderado y alto riesgo, es la escasez de estudios prospectivos grandes en los cuales se realicen LND pélvicas y paraaórticas completas a modo de controles. Además, los estudios realizados hasta la fecha han sido realizados con diferentes protocolos, diferentes criterios de inclusión (algunos incluyen tumores más grandes, más avanzados, cirujanos sin experiencia en la materia...) y diferentes definiciones sobre los objetivos a analizar.

## **6. CONCLUSIÓN**

Teniendo en cuenta la baja incidencia de metástasis ganglionar en los CE de bajo riesgo, el importante valor pronóstico del estado ganglionar y su utilidad para adecuar la terapia adyuvante, las limitaciones encontradas en los exámenes preoperatorios y la morbilidad y dificultad técnica que supone realizar una LND reglada a la hora de realizar un estadiaje correcto del CE, basándonos en nuestros resultados y la literatura

disponible hasta la fecha, se sugiere la implementación estándar de la biopsia del GC como herramienta de estadiaje en los estadios precoces y de bajo riesgo de la enfermedad.

Teniendo en cuenta la tasa de detección, la data acumulada al igual que nuestro estudio, demuestra que la técnica detecta mayoritariamente GC pélvicos, donde se encuentran la mayoría de metástasis en los CE de bajo riesgo.

En algunas ocasiones como sucedió en nuestro estudio, una paciente (2,44 %) tuvo afectación paraaórtica aislada, a pesar de partir de un CE de bajo riesgo (endometrioides, G2, con un estadio prequirúrgico IB aunque realmente se trataba de un estadio IA). Este hecho remarca la importancia de conocer la afectación ganglionar incluso en los estadios de bajo riesgo ya que se pueden pasar por alto este tipo de casos.

El marcador con el que se está llevando a cabo la técnica es el ICG debido a las ventajas que presenta en comparación con otros trazadores. El abordaje suele ser por laparoscopia clásica o asistida por robot. Todavía está en estudio cual es la zona más sensible para inyectar el trazador y la profundidad.

Los resultados obtenidos en este estudio están apoyados por la literatura disponible. Se sugiere la implementación de un algoritmo quirúrgico incluyendo la TGC en el HU de Basurto ya que ha demostrado ser un método eficaz a la hora de identificar enfermedad metastásica y realizar un estadiaje correcto. De esta manera se podría planificar el tratamiento adyuvante evitando sobretretar o infratretar, impactando favorablemente en la supervivencia y morbilidad.

La mayoría de estudios al igual que el nuestro coinciden en que se requiere más investigación y la realización de más estudios prospectivos de gran tamaño muestral con protocolos unificados y sistematizados, para así sacar conclusiones con una mayor evidencia y poder validar la técnica en los CE de moderado y alto riesgo.

## **7. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS**

1. DeVita VT, Hellman S, Rosenberg SA. Cáncer: principios y práctica de oncología. Vol 1. 10ª ed. Caracas: Amolca; 2017.



2. SEOM: Sociedad Española de Oncología Médica [Internet]. Madrid [consulta, 16 de ene 2020]. Disponible en: <https://seom.org/info-sobre-el-cancer/endometrio?start=1>
3. Cabero Roura L, Cabrillo Rodríguez E, Bajo Arenas JM, Calaf Alsina J, Cararach Ramoneda V, Davi Armengol E, et al. Tratado de ginecología y obstetricia. Vol 1. 2a ed. Madrid: Médica Panamericana; 2012.
4. American Cancer Society. Cancer Facts & Statistics [Internet]. [consulta 16 de ene de 2020]. Disponible en: [https://cancerstatisticscenter.cancer.org/?\\_ga=2.115594054.1311568577.1578602975-931082979.1570037988#!/cancer-site/Uterine%20corpus](https://cancerstatisticscenter.cancer.org/?_ga=2.115594054.1311568577.1578602975-931082979.1570037988#!/cancer-site/Uterine%20corpus)
5. DiSaia PJ, Creasman WT. Oncología ginecológica clínica. Vol 1. 8ª ed. Caracas: Amolca; 2015.
6. Sociedad Espanola de Ginecologia y Obstetricia (SEGO). SEGO Oncology Guideline: Endometrial Cancer 2016. Prog Obstet Ginecol. 2017;60(3):274-302.
7. 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;18(3):384-92.
8. 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;12(5):469-76.
9. Panici PB, Basile S, Maneschi F, Lissoni AA, Signorelli M, Scambia G, et al. Systematic pelvic lymphadenectomy vs no lymphadenectomy in early-stage endometrial carcinoma: Randomized clinical trial. J Natl Cancer Inst. 2008;100(23):1707-16.
10. Berek JS, Hacker NF. Oncología ginecológica de Berek & Hacker. 5ª ed. Barcelona: Wolters Kluwer, Lippincott Williams & Wilkins; 2010.
11. Colombo N, Creutzberg C, Amant F, Bosse T, González-Martón A, Ledermann J, et al. ESMO-ESGO-ESTRO consensus conference on endometrial cancer: Diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2016;27(1):16-41.

12. Tamayo Lien TG, Couret Cabrera MP. Epidemiology of endometrial cancer. *Rev Cuba Obstet Ginecol.* 2015;41(3):252-65.
13. Khoury-Collado F, Murray MP, Hensley ML, Sonoda Y, Alektiar KM, Levine DA, et al. Sentinel lymph node mapping for endometrial cancer improves the detection of metastatic disease to regional lymph nodes. *Gynecol Oncol.* 2011;122(2):251-54.
14. Burke WM, Orr J, Leitao M, Salom E, Gehrig P, Olawaiye AB, et al. Endometrial cancer: A review and current management strategies: Part I. *Gynecol Oncol.* 2014;134(2):385-92.
15. Manfredi R, Gui B, Maresca G, Fanfani F, Bonomo L. Endometrial cancer: Magnetic resonance imaging. *Abdom Imaging.* 2005; 30(5):626-36.
16. Manfredi R, Mirk P, Maresca G, Margariti PA, Testa A, Zannoni GF, et al. Local-Regional Staging of Endometrial Carcinoma: Role of MR Imaging in Surgical Planning. *Radiology.* 2004;231(2):372-78.
17. Dotters DJ. Preoperative CA125 in endometrial cancer: Is it useful? *Am J Obstet Gynecol.* 2000; 182(6): 1328-34.
18. Efficacy of systematic pelvic lymphadenectomy in endometrial cancer (MRC ASTEC trial): a randomised study. *Lancet.* 2009;373(9658):125-36.
19. Gonçalves E, Figueiredo O, Costa F. Sentinel lymph node in endometrial cancer: An overview. *Gynecol Surg.* 2013;10(4):231-39
20. Paley PJ, Veljovich DS, Press JZ, Isacson C, Pizer E, Shah C. A prospective investigation of fluorescence imaging to detect sentinel lymph nodes at robotic-assisted endometrial cancer staging. *Am J Obstet Gynecol.* 2016;215(1):1–117.
21. Dowdy SC, Borah BJ, Bakkum-Gamez JN, Weaver AL, McGree ME, Haas LR, et al. Prospective assessment of survival, morbidity, and cost associated with lymphadenectomy in low-risk endometrial cancer. *Gynecol Onco.l* 2012;127(1):5-10.
22. Trattner M., Graf AH., Lax S., Forstner R., Dandachi N., Haas J., y al. Prognostic factors in surgically treated stage Ib-IIb cervical carcinomas with special emphasis on the importance of tumor volume. *Gynecol Oncol.* 2001; 82(1):11-16.

23. Hogberg T, Signorelli M, De Oliveira CF, Fossati R, Lissoni AA, Sorbe B, et al. Sequential adjuvant chemotherapy and radiotherapy in endometrial cancer-Results from two randomised studies. *Eur J Cancer*. 2010;46(13):2422-31.
24. Wang T, Hu Y, He Y, Sun P, Guo Z. A retrospective validation study of sentinel lymph node mapping for high-risk endometrial cancer. *Arch Gynecol Obstet*. 2019;299(5):1429–35.
25. Abu-Rustum NR, Khoury-Collado F, Pandit-Taskar N, Soslow RA, Dao F, Sonoda Y, et al. Sentinel lymph node mapping for grade 1 endometrial cancer: Is it the answer to the surgical staging dilemma? *Gynecol Oncol*. 2009;113(2):163-69.
26. Schauer AJ. *The sentinel lymph node concept*. 1<sup>a</sup> ed. Berlin: Springer-Verlag Berlin Heidelberg; 2004.
27. 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;143(3):479-83.
28. Sinno AK, Fader AN, Roche KL, Giuntoli II RL, Tanner EJ. A comparison of colorimetric versus fluorometric sentinel lymph node mapping during robotic surgery for endometrial cancer. *Gynecol Oncol*. 2014;134(2):281-86.
29. How J, Lau S, Press J, Ferenczy A, Pelmus M, Stern J, et al. Accuracy of sentinel lymph node detection following intra-operative cervical injection for endometrial cancer: A prospective study. *Gynecol Oncol*. 2012;127(2):332-37
30. Holloway RW, Bravo RAM, Rakowski JA, James JA, Jeppson CN, Ingersoll SB, et al. Detection of sentinel lymph nodes in patients with endometrial cancer undergoing robotic-assisted staging: A comparison of colorimetric and fluorescence imaging. *Gynecol Oncol*. 2012;126(1):25-29.
31. Jewell EL, Huang JJ, Abu-Rustum NR, Gardner GJ, Brown CL, Sonoda Y, et al. Detection of sentinel lymph nodes in minimally invasive surgery using indocyanine green and near-infrared fluorescence imaging for uterine and cervical malignancies. *Gynecol Oncol*. 2014;133(2):274-77.
32. Plante M, Touhami O, Trinh X, Renaud M, Sebastianelli A, Grondin K, et al. Sentinel node mapping with indocyanine green and endoscopic near-infrared

- fluorescence imaging in endometrial cancer. A pilot study and review of the literature. *Gynecol Oncol.* 2015;137(3):443-47.
33. How J, Gotlieb WH, Press JZ, Abitbol J, Pelmus M, Ferenczy A, et al. Comparing indocyanine green, technetium, and blue dye for sentinel lymph node mapping in endometrial cancer. *Gynecol Oncol.* 2015;137(3):436–42.
  34. Cormier B, Rozenholc AT, Gotlieb W, Plante M, Giede C. Sentinel lymph node procedure in endometrial cancer: a systematic review and proposal for standardization of future research. *Gynecol Oncol.* 2015;138(2):478–85.
  35. Bodurtha Smith AJ, Fader AN, Tanner EJ. Sentinel lymph node assessment in endometrial cancer: A systematic review and meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol.* 2017;216(5):459-76.
  36. Rossi EC, Ivanova A, Boggess JF. Robotically assisted fluorescence-guided lymph node mapping with ICG for gynecologic malignancies: A feasibility study. *Gynecol Oncol.* 2012;124(1):78-82.
  37. Kang S, Yoo HJ, Hwang JH, Lim M, Seo S, Park S. Sentinel lymph node biopsy in endometrial cancer: Meta-analysis of 26 studies. *Gynecol Oncol.* 2011;123(3):522-27.
  38. Tortorella L, Casarin J, Multinu F, Cappuccio S, McGree ME, Weaver AL, et al. Sentinel lymph node biopsy with cervical injection of indocyanine green in apparent early-stage endometrial cancer: Predictors of unsuccessful mapping. *Gynecol Oncol.* 2019;155(1):34-38.
  39. Ballester M, Dubernard G, Rouzier R, Barranger E, Darai E. Use of the sentinel node procedure to stage endometrial cancer. *Ann Surg Oncol.* 2008;15(5):1523-29.
  40. Chiang A, Yu K, Chao K, Teng NNH. The incidence of isolated para-aortic nodal metastasis in completely staged endometrial cancer patients. *Gynecol Oncol.* 2011;121(1):122-125.
  41. Ozdal B, Oz M, Yalcin H, Sirvan L, Gungor T, Meydanli MM. Isolated para-aortic lymph node metastasis in completely staged endometrioid type endometrial cancer. *Eur J Gynaecol Oncol.* 2018;39(2):205-9.

42. Bogani G, Mariani A, Paolini B, Ditto A, Raspagliesi F. Low-volume disease in endometrial cancer: The role of micrometastasis and isolated tumor cells. *Gynecol Oncol.* 2019;153(3):670-75.
43. Backes FJ, Cohen D, Salani R, Cohn DE, O'Malley DM, Fanning E, et al. Prospective clinical trial of robotic sentinel lymph node assessment with isosulfane blue (ISB) and indocyanine green (ICG) in endometrial cancer and the impact of ultrastaging. *Gynecol Oncol.* 2019;153(3):496-99.
44. St. Clair CM, Eriksson AGZ, Ducie JA, Jewell EL, Alektiar KM, Hensley ML, et al. Low-Volume lymph Node metastasis discovered during sentinel lymph node mapping for endometrial carcinoma. *Ann Surg Oncol.* 2016;23(5):1653-59.
45. 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; 146(2):240–46.
46. Kim CH, Khoury-Collado F, Barber EL, Soslow RA, Makker V, Leitao Jr. MM, et al. Sentinel lymph node mapping with pathologic ultrastaging: A valuable tool for assessing nodal metastasis in low-grade endometrial cancer with superficial myoinvasion. *Gynecol Oncol.* 2013;131(3):714-19.
47. Touhami O, Grégoire J, Renaud MC, Sebastianelli A, Plante M. Performance of sentinel lymph node (SLN) mapping in high-risk endometrial cancer. *Gynecol Oncol.* 2017;147(3):549–53.
48. Tanner EJ, Sinno AK, Stone RL, Levinson KL, Long KC, Fader AN. Factors associated with successful bilateral sentinel lymph node mapping in endometrial cancer. *Gynecol Oncol.* 2015;138(3):542–47.
49. Schaafsma BE, Van der Vorst JR, Gaarenstroom KN, Peters AAW, Verbeek FPR, De Kroon CD, et al. Randomized comparison of near-infrared fluorescence lymphatic tracers for sentinel lymph node mapping of cervical cancer. *Gynecol Oncol.* 2012;127(1):126–30.