



Universidad  
del País Vasco

Euskal Herriko  
Unibertsitatea

MEDIKUNTZA  
ETA ERIZAINNTZA  
FAKULTATEA  
FACULTAD  
DE MEDICINA  
Y ENFERMERÍA

Tesis Doctoral

Departamento de Especialidades Médico- Quirúrgicas

**Innovación en el diagnóstico y tratamiento del cáncer de  
endometrio, la revolución de la endoscopia**

**Estudio INTECE**

(Innovación Terapéutica Endoscópica en el Cáncer de Endometrio)

**MIKEL GOROSTIDI PULGAR**

San Sebastián, 2024

Directora de la Tesis: Dra. IRENE DIEZ ITZA

(cc) 2024 Mikel Gorostidi Pulgar (cc by-nc-sa 4.0)

Donostia, 2024ko otsailaren 14ean / Donostia, 14 de Febrero de 2024







Todos los sueños se pueden alcanzar con trabajo duro y dedicación.

## DEDICATORIA

A Ibaixo, mi motor y lección de vida.

Dedicado a ti con amor y orgullo. Desde el momento en que llegaste a nuestras vidas, has sido la luz que ilumina cada uno de nuestros días. Tu sonrisa contagiosa, tu ternura y tu corazón inocente nos recuerdan constantemente la belleza de la vida. Eres un regalo maravilloso que nos inspiras a ser mejores personas.

Que la vida te brinde infinitas oportunidades para explorar, aprender y crecer. Que nunca pierdas esa ternura y esa inocencia, y que siempre te guíen por el camino del bien. Estaremos siempre aquí, apoyándote en cada paso que des, celebrando tus logros y sosteniéndote en los momentos difíciles.

Te amamos más de lo que las palabras pueden expresar y estamos eternamente agradecidos por tenerte como hijo. Que tu camino esté lleno de amor, felicidad y éxito.

Con todo nuestro amor,

Tu Aita



# AGRADECIMIENTOS

-A la Dra. Irene Diez, por su gran ayuda, su experta orientación, paciencia inquebrantable y apoyo constante en la elaboración de esta tesis. Su dedicación en algo tan valioso como el tiempo y su confianza no tiene precio ni puede pagarse. Ha guiado este trabajo y corregido en repetidas revisiones todos los errores cometidos, sin su trabajo, su apoyo y orden, esta tesis no hubiera alcanzado la luz. No solo eso, sino que además ha supuesto una oportunidad de aprender bajo su guía. Espero que esta tesis no solo sea un testimonio de mi esfuerzo, sino también un reflejo del excelente liderazgo y mentoría que me ha proporcionado. No puedo más que estar profundamente agradecido por todo lo que ha hecho por mí y por ayudarme a alcanzar este importante hito en mi carrera académica.

-A mi Tanit e Ibai: Sois el corazón de nuestro hogar. Es difícil para la familia, ajena al mundo de la investigación entender esta dedicación y esfuerzo diario. Muchas noches acostándose tarde, muchas mañanas despertándose pronto, muchas tardes sin disfrutar de vuestra compañía, siempre estudiando, en algo que no se paga y que es difícil explicar. Los valores de aprender, de enseñar, de mejorar y de hacer un poco mejor la difícil tarea de ser médicos, de intentar curar, y de hacerlo mejor y con menos daño, o tan solo de acompañar impulsan este camino, a veces complicado de explicar, en un mundo donde se pierden estos valores que nos llevaron al camino de la medicina, de sanar y de amar. Gracias por esa capacidad para hacer malabarismos con tantas responsabilidades y

aun así encontrar tiempo para cuidar de nosotros. En las horas finales de este largo viaje han supuesto el impulso final para poder alcanzar la meta. Deseo que nuestra vida juntos siga siendo un hermoso viaje.

-A mis aitas, que ya no están aquí, sé que hubierais estado muy orgullosos.

-A todos mis compañeros de consulta, quirófano y trabajo, que han colaborado con su granito de arena, su inclusión de pacientes, su aportación de datos, su trabajo, dedicación y apoyo en la elaboración de esta tesis, que no es más que el compendio del esfuerzo de muchas personas que quieren hacer las cosas mejor. Hemos demostrado que el trabajo en equipo es fundamental para brindar el mejor cuidado a nuestros pacientes. ¡Gracias por ser una parte invaluable de este equipo!

-Finalmente a todos los pacientes, que confían de una manera ciega en nosotros para guiarles en su enfermedad y ayudarles a superar toda la incertidumbre que genera un diagnóstico de cáncer y cuál será su evolución. Su valentía, resiliencia y confianza son una fuente constante de inspiración para nosotros. Somos nosotros a menudo, los que recibimos una lección de aceptación, serenidad, confianza y lucha al enfrentarse a algo tan terrible como la muerte. Gracias por permitirme ser parte de su vida y por confiar en mí para cuidarlos.



## **ACRÓNIMOS**

AMI: Arteria Mesentérica Inferior

AUC: Área Bajo la Curva

CE: Cáncer de Endometrio

CK-19: Citoqueratina 19

CRD: Cuaderno de Recogida de Datos

CTA: Células Tumorales Aisladas

DIU: Dispositivo IntraUterino

D&C: Dilatación y Curetaje

E: Especificidad

EEUU: Estados Unidos

ESGE: ESGO: European Society for Gynaecological Endoscopy

ESGO: European Society of Gynaecological Oncology

ESHRE: ESGO: European Society of Human Reproduction and Embriology

ESMO: European Society for Medical Oncology

ESP: European Society of Pathology

ESTRO: European SocieTy for Radiology and Oncology

FIGO: Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia

FN: Falsos Negativos

GC: Ganglio Centinela

GOG: Gynecologic Oncology Group

HcA: Hiperplasia compleja con Atipias

HUD: Hospital Universitario Donostia

HR: Hazard Ratio

HRD: Déficit de Recombinación Homóloga

ICG: Verde IndoCianina

IELV: Infiltración del Espacio LinfoVascular

IHQ: InmunoHistoQuímica

IMC: Índice de Masa Corporal  
IMRT: Radioterapia de Intensidad Modulada  
IQR: Rango Intercuartil  
LNG: Levonorgestrel  
NCCN: National Comprehensive Cancer Network  
NSMP: Non Specific Molecular Profile / Perfil Molecular No Específico  
MMRd: Mismatch Repair deficiency  
MMRp: Mismatch Repair proficiency  
NRG: No es un acrónimo, fue creado para definir el grupo  
NSABP: National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project  
NSABP/RTOG/GOG  
OMS: Organización Mundial de la Salud  
OR: Odds Ratio  
OSNA: One Step Nucleic Acid Amplification  
QT: Quimioterapia  
RC: Respuesta Completa  
RM: Resonancia Magnética Nuclear  
RTE: Radioterapia Externa  
RTOG: Radiation Therapy Oncology Group  
RP: Respuesta Parcial  
S: Sensibilidad  
SG: Supervivencia Global  
SLE: Supervivencia Libre de Enfermedad  
TCGA: The Cancer Genome Atlas  
TD: Tasa de detección  
TUMIR: Transvaginal Ultrasound-guided Myometrial Injection of Radiotracer  
VPN: Valor Predictivo Negativo

# ÍNDICE

## Tabla de contenido

Planteamiento general del problema y justificación de la tesis.....	1
RESUMEN/ABSTRACT .....	5
<i>1. INTRODUCCIÓN.....</i>	<i>10</i>
1.1. Epidemiología .....	10
1.2. Clasificaciones en el cáncer de endometrio .....	12
1.3. Clínica .....	21
1.4. Diagnóstico y screening .....	21
1.5. Estudio preoperatorio y de extensión.....	23
1.6. Vías de diseminación .....	25
1.7. Cirugía de estadificación y tratamiento.....	26
1.8. Tratamiento adyuvante.....	30
1.9. Preservación de la Fertilidad.....	35
1.10. Ganglio Centinela en el CE.....	42
1.10.1 Trazadores .....	45
1.10.2 Estudio histológico del Ganglio Centinela.....	46
1.10.3 Clasificación anatómica cadena ganglionar pélvica y paraaórtica	49
1.10.4 Vías de diseminación linfática .....	50

1.10.5	Técnica de inyección del trazador .....	53
1.10.6	Metodología de búsqueda del Ganglio Centinela .....	56
1.10.7	Curva de aprendizaje .....	58
1.10.8	Supervivencia Global y Supervivencia Libre de Enfermedad .....	59
1.10.9	Ganglio Centinela y Neoplasia Endometrial Intraepitelial .....	60
	<i>2. HIPOTESIS Y OBJETIVOS.....</i>	<i>63</i>
2.1.	HIPOTESIS.....	63
2.1.1.	Hipótesis Conceptual .....	63
2.1.2.	Hipótesis operativas.....	63
2.2.	OBJETIVOS .....	66
2.2.1.	Objetivo general .....	66
2.2.2.	Objetivos específicos .....	66
3.	<i>MATERIAL Y MÉTODOS .....</i>	<i>70</i>
3.1	<i>Diseño del estudio .....</i>	<i>70</i>
3.2	<i>Población de estudio .....</i>	<i>70</i>
3.3	<i>Evaluación preoperatoria y técnica quirúrgica.....</i>	<i>71</i>
3.4	<i>Variables estudiadas .....</i>	<i>79</i>
3.4.1	<i>Variables dependientes/Medidas de resultado: .....</i>	<i>79</i>
3.4.2	<i>Variables independientes cuantitativas .....</i>	<i>83</i>
3.4.3	<i>Variables independientes cualitativas dicotómicas (sí/no): .....</i>	<i>84</i>
3.4.4	<i>Variables independientes cualitativas no dicotómicas:.....</i>	<i>85</i>
3.5	<i>Desarrollo del estudio .....</i>	<i>86</i>

3.5.1	<i>Recogida de datos demográficos y estudio preoperatorio</i> .....	86
3.5.2	<i>Recogida de datos intraoperatorios</i> .....	87
3.5.3	<i>Visita de seguimiento 3-4 semanas posterior a la cirugía</i> .....	87
3.5.4	<i>Visitas de seguimiento posteriores</i> .....	87
3.6	<i>Análisis estadístico</i> .....	89
4.	<i>RESULTADOS</i> .....	92
4.1.	Sentinel node biopsy in endometrial cancer with dual cervical and fundal ICG injection.....	95
4.2.	Maximizing sentinel lymph node detection: aortic sentinel lymph node detection on endometrial cancer. ....	97
4.3.	Maximizing sentinel node detection in endometrial cancer with dual cervical and transcervical fundal ICG injection: 5-year single center prospective study.....	98
4.4.	Impact of restaging lymphadenectomy after sentinel node biopsy on endometrial cancer.....	100
4.5.	Reproducibility of sentinel node detection in endometrial cancer by dual fundic and cervical injection of ICG.....	103
4.6.	Transperitoneal vs. extraperitoneal approach for aortic sentinel node detection in endometrial cancer.....	105
4.7.	Aortic sentinel node detection in endometrial cancer: 6-year prospective study.....	107
5.	<i>DISCUSION</i> .....	111
5.1.	Tasas de detección.....	112
5.2.	Rendimiento de la técnica del GC.....	118
5.3.	Metástasis aórticas aisladas.....	119
5.4.	Situación actual en la evaluación ganglionar con la técnica del GC.....	124

5.5. Reproductibilidad.....	127
5.5. Sistemática de búsqueda del Ganglio Centinela .....	130
5.6. Vía de abordaje .....	131
5.7. Linfadenectomía 2º tiempo tras upstage .....	135
5.8. Localización del Ganglio Centinela.....	140
5.9. Casos con posibilidad de obviar la técnica del Ganglio Centinela .....	141
5.10. Supervivencia.....	143
5.11. Limitaciones y fortalezas del estudio .....	144
5.12. Aplicabilidad clínica y nuevas líneas de investigación.....	146
6. <i>CONCLUSIONES</i> .....	153
7. <i>BIBLIOGRAFÍA</i> .....	156
8. <i>ANEXO I – PUBLICACIONES</i> .....	186
<a href="#">8.1.</a> Sentinel node biopsy in endometrial cancer with dual cervical and fundal ICG injection. ....	189
<a href="#">8.2.</a> Maximizing sentinel lymph node detection: aortic sentinel lymph node detection on endometrial cancer.....	188
<a href="#">8.3.</a> Maximizing sentinel node detection in endometrial cancer with dual cervical and transcervical fundal ICG injection: 5-year single center prospective study.....	191
<a href="#">8.4.</a> Impact of restaging lymphadenectomy after sentinel node biopsy on endometrial cancer. ....	198
<a href="#">8.5.</a> Reproducibility of sentinel node detection in endometrial cancer by dual fundic and cervical injection of ICG.....	205
<a href="#">8.6.</a> Transperitoneal vs. extraperitoneal approach for aortic sentinel node detection in endometrial cancer. ....	212

<a href="#">8.7.</a> Aortic sentinel node detection in endometrial cancer: 6-year prospective study.....	220
9. ANEXO II – Cuaderno de recogida de datos Proyecto Ganglio Centinela en Cáncer de Endometrio .....	227

## Índice de Figuras

Figura 1. Estimación de tumores más frecuentes en el mundo para ambos sexos. GLOBOCAN 2020 ( <a href="http://gco.iarc.fr">http://gco.iarc.fr</a> ). International Agency for Research on Cancer 2022. ....	11
Figura 2. Estimación de la prevalencia total de cánceres específicos en mujeres en España para el año 2020 (Red Española de Registros de Cáncer-REDECAN) .....	12
Figura 3. Clasificación molecular TCGA.....	16
Figura 4. Pronóstico de Supervivencia Libre de Enfermedad (SLE) basada en la clasificación molecular TCGA. ....	16
Figura 5. Supervivencia Libre de Enfermedad en base a clasificación molecular publicada por diferentes autores. ....	17
Figura 6. IHQ p53 y MMRd, y secuenciación dominio exonucleasa POLE. ....	17
Figura 7. Algoritmo clasificación subrogada molecular grupo ProMisE/Vancouver. ....	18
Figura 8. Grupos de riesgo ESMO-ESGO-ESTRO 2014. ....	30
Figura 9. Grupos de riesgo para dirigir tratamientos adyudantes ESGO-ESTRO-ESP 2020.....	31
Figura 10. Grupos de riesgo ESGO-ESTRO-ESP 2020 con clasificación molecular desconocida. ....	32
Figura 11. Grupos de riesgo ESGO-ESTRO-ESP 2020 con clasificación molecular conocida.....	32
Figura 12. Algoritmo de tratamiento del CE. ....	34
Figura 13. Representación esquemática de la técnica "Three steps" para resección histeroscópica del CE endometriode.....	39
Figura 14. Procesamiento ganglionar.....	48
Figura 15. Clasificación ganglionar pélvica Cuneo et Marcillé.....	49



Figura 16. Posibles vías de drenaje uterinas.....	50
Figura 17. Vías de drenaje uterinas: Parametrial alta, parametrial baja e infundíbulo-pélvico. ....	51
Figura 18. Vías de drenaje parametrial alta y parametrial baja. ....	52
Figura 19. Algoritmo Técnica GC en CE (modificado de Barlin) .....	56
Figura 20. Dilatadores de Hegar, Jeringuilla con trazador y aguja de punción	74
Figura 21. Inyección dual cervical y fúndica transcervical.....	74
Figura 22. Descripción definiciones localización del Ganglio Centinela .....	85
Figura 23. Imagen superpuesta luz blanca + información NIR/ICG tras inyección fúndica transcervical.....	113
Figura 24. Determinación histológica de CK19 por inmunohistoquímica. ....	148
Figura 25. Protocolo de estudio ganglionar en el CE en el HUD.....	149

## Índice de Tablas

Tabla 1. Clasificación dualista de Bokhman .....	13
Tabla 2. Diferencias clásicas clínicas, patológicas y moleculares entre los tipos I y II de Bokhman.....	14
Tabla 3. Estratificación de riesgo preoperatorio. ....	24
Tabla 4. Modificaciones clasificación FIGO 2023 Cáncer de Endometrio.....	27
Tabla 5. Tratamientos médicos disponibles en el tratamiento preservador de la fertilidad del CE (39).....	40
Tabla 6. Trazadores usados para detección de GC .....	46
Tabla 7. Localizaciones de inyección del trazador en la técnica del GC del CE55	
Tabla 8. Definición de tipos de Ganglio Centinela según captación de ICG. ...	58
Tabla 9. Curva de aprendizaje y tasas de detección. ....	59

## Planteamiento general del problema y justificación de la tesis

El cáncer de endometrio (CE) es el 6º cáncer más frecuente a nivel mundial y el cáncer ginecológico más frecuente en países desarrollados (1,2), con una incidencia en aumento debido al incremento de diabetes, obesidad e hipertensión en esta población.

Engloba distintos subtipos histológicos y moleculares con diferentes comportamientos, siendo los tipos endometrioides con mutación de la exonucleasa POLE los más benévolos, y los tumores con mutaciones TP53 los más agresivos.

Uno de los retos principales en el manejo del CE es la identificación de pacientes con riesgo de diseminación linfática ya que la afectación ganglionar es el factor pronóstico más importante y dirige la necesidad del tratamiento adyuvante. El riesgo global de afectación ganglionar en el CE es relativamente bajo, siendo de un 0,8-3,9% para tumores de bajo riesgo y mayor (15,4%) para tumores de riesgo alto e intermedio (3) siguiendo la definición de la *European Society for Medical Oncology - European Society of Gynaecological Oncology - European Society for Radiology and Oncology* (ESMO-ESGO-ESTRO) (4), actualizada en 2021 por la *ESGO-ESTRO-European Society of Pathology* (ESGO-ESTRO-ESP)(5).

Tradicionalmente la biopsia de endometrio junto con la valoración de infiltración endometrial mediante resonancia magnética (RM) preoperatoriamente y la biopsia intraoperatoria nos permitían identificar a pacientes con riesgo de afectación ganglionar, e indicar la linfadenectomía pélvica y aorto-cava como maniobra de estadiaje durante el tratamiento quirúrgico. El incremento de las complicaciones

intra y postoperatorias que conlleva la linfadenectomía, junto al bajo riesgo global de afectación ganglionar, han promovido la necesidad de hacer una selección meticulosa de pacientes candidatas a esta técnica. A pesar de los esfuerzos en seleccionar las pacientes a las que estaría indicada realizar una linfadenectomía ganglionar de estadiaje, sabemos que un pequeño porcentaje de pacientes clasificadas como bajo riesgo tendrán afectación ganglionar y que la mayoría de las pacientes del grupo de riesgo alto no tendrán afectación ganglionar.

La endoscopia ha supuesto una revolución en el manejo del cáncer de endometrio, fundamentalmente en la mejora de resultados y descenso de complicaciones en una población de por sí obesa o con mayores comorbilidades, pero también facilitando la evaluación de la afectación ganglionar. Ha permitido el desarrollo de la técnica del ganglio centinela (GC) como alternativa muy atractiva a la linfadenectomía sistemática, ofreciendo una mayor detección de enfermedad ganglionar y menor morbilidad. La laparoscopia facilita en gran medida la identificación del GC frente a técnicas de cirugía abierta, permite la localización del ganglio con mayor posibilidad de estar afecto y la detección de posibles vías aberrantes de drenaje linfático. Además, esta selección del ganglio o ganglios por cada vía de drenaje, implica un menor número de ganglios para el estudio anatomopatológico, favoreciendo el ultraestadiaje y así la identificación de enfermedad de bajo volumen (6).

En resumen, como cambio de paradigma actual en el tratamiento del CE, podemos decir que hemos pasado de un tratamiento máximo tolerable realizando una histerectomía y doble anexectomía laparotómica junto a una linfadenectomía pélvica y aortocava, a un tratamiento mínimo efectivo, mediante un abordaje laparoscópico, una cirugía guiada por la imagen con extirpación de unos pocos ganglios linfáticos de forma seleccionada y una histopatología mejorada.

La técnica del GC ha sido recientemente aceptada como alternativa a la linfadenectomía en tumores de riesgo alto intermedio y alto. También puede ser empleada, y se aconseja, para incrementar la detección ganglionar en tumores de riesgo bajo o intermedio (5).

En los últimos años, diferentes sociedades científicas (7) han establecido protocolos de estudio ganglionar que ofrecen la alternativa de la técnica del GC frente a la linfadenectomía sistemática en el manejo del CE. Estos algoritmos tienen el mismo punto débil, y es que no evalúan el estado ganglionar a nivel aórtico (8). El motivo es que se basan en la inyección del trazador a nivel cervical, un abordaje que fracasa en la identificación de ganglios centinela aórticos. Los autores que defienden esta inyección se apoyan en la baja probabilidad de afectación aórtica ganglionar aislada, y por tanto un riesgo despreciable de omitir enfermedad ganglionar.

Sin embargo, existe la posibilidad de conseguir un marcaje de los GC aórticos para su posterior localización. Hay autores que han reportado la identificación de GC aórticos con la inyección del trazador en el cuerpo uterino (9), bien en el fondo del útero por laparoscopia, o de forma peritumoral guiado por ecografía o por histeroscopia. Sin embargo, no han logrado obtener mayores tasas de detección (TD), fundamentalmente porque, aunque mejoren la detección aórtica, obtienen peores tasas a nivel pélvico.

Este estudio y sus correspondientes artículos nacen de la necesidad de obtener un mayor conocimiento de la diseminación ganglionar del cáncer de endometrio y lograr una mejor evaluación de la afectación ganglionar, no solo a nivel pélvico, sino también aórtico. Para ello, nos planteamos como objetivos determinar las tasas de detección de GC pélvico y aórtico

y su localización, mediante la inyección combinada intracervical y fúndica transcervical de verde indocianina (ICG), así como analizar la tasa de metástasis aórticas aisladas en mujeres con CE precoz quirúrgico. También nos propusimos evaluar el rendimiento diagnóstico de esta técnica y su repercusión en la supervivencia global.

## RESUMEN/ABSTRACT

### **Innovación en el diagnóstico y tratamiento del cáncer de endometrio, la revolución de la endoscopia**

Antecedentes: La biopsia del ganglio centinela (GC) para la evaluación del estado ganglionar en el cáncer de endometrio (CE), emerge como una alternativa a la linfadenectomía sistemática, disminuyendo la morbilidad y ofreciendo una mayor detección de enfermedad. A pesar de que pueden estar afectos ganglios tanto el territorio pélvico como en el aórtico, la técnica de GC recomendada hoy en día por la mayoría de las sociedades científicas, no evalúa adecuadamente la afectación aórtica.

Objetivos principales: Evaluar el impacto de la técnica del GC mediante inyección dual cervical y fúndica en la detección de metástasis ganglionar a nivel pélvico y aórtico y su repercusión en la supervivencia. Analizar la tasa de detección (TD) y el rendimiento diagnóstico de la técnica, así como la localización más frecuente del GC.

Material y métodos: Estudio observacional de cohortes prospectivo en el que se reclutaron pacientes con indicación de cirugía laparoscópica por CE y sospecha de estadio precoz desde junio de 2014 hasta diciembre de 2020.

Resultados: Se incluyeron 332 pacientes, obteniendo una TD global, pélvica, pélvica bilateral y aórtica del 94,0%, 91,3%, 70,5% y 68,1% respectivamente, con una detección aórtica aislada del 3%. Se detectó afectación ganglionar mediante ultraestadiaje en 56 pacientes (16,9%), con un 25% de los casos exclusivamente de forma aislada en el área aórtica. El rendimiento diagnóstico fue excelente con una sensibilidad del 98,3% (IC 95% 97,8-99,9) y un valor predictivo negativo del 99,6% (IC

95%: 97,8-99,9). La localización de los ganglios a nivel pélvico fue en región obturadora, vasos ilíacos externos e interilíacos, a nivel aórtico la detección se repartió de forma uniforme en las regiones precava inframesentérica, interaortocava, preaórticos y lateroaórticos izquierdos. La supervivencia global a los 60 meses fue del 91,4% sin diferencias entre pacientes sin afectación ganglionar, células tumorales aisladas o pacientes con micrometástasis y que habían sido tratadas.

Conclusiones: La técnica de inyección dual cervical y fúndica es una técnica factible y reproducible, que incrementa un 3% la tasa de detección global en la identificación del GC en el CE. La afectación ganglionar en el CE es similar a nivel pélvico y aórtico, y esta técnica permite realizar ultraestadiaje también en este nivel, y detectar enfermedad de bajo volumen. Su rendimiento es excelente con un bajo valor predictivo negativo. El territorio aórtico debería incluirse sistemáticamente en la búsqueda de afectación ganglionar en el CE, al menos en los casos de riesgo preoperatorio intermedio y alto.

## **Innovation in the diagnosis and treatment of endometrial cancer, the endoscopy revolution**

Background: Sentinel node biopsy in endometrial cancer (EC) emerges as an alternative to systematic lymphadenectomy for the evaluation of lymph node status, decreasing the morbidity and offering greater detection of the disease. Although lymph nodes in both the pelvic and aortic territories may be affected, the sentinel node technique recommended today by most scientific societies does not adequately evaluate aortic involvement.



Main objectives: To evaluate the impact of the sentinel lymph node (SLN) technique using dual cervical and fundic injection in the detection of lymph node metastasis at the pelvic and aortic level and its impact on survival, to analyze the detection rate (DR), the diagnostic yield as well as the most frequent location of the sentinel node.

Methods: Prospective observational cohort study, in which patients with indication for laparoscopic surgery for EC with suspected early stage were recruited from June 2014 to December 2020.

Main results: A total of 332 patients were included, obtaining a global, pelvic, bilateral pelvic and aortic DR of 94.0%, 91.3%, 70.5% and 68.1% respectively, with an isolated aortic detection of 3%. Nodal involvement was detected by ultrastaging in 56 patients (16.9%), with 25% of cases exclusively isolated in the aortic area. The diagnostic yield was excellent with a sensitivity of 98.3% (95% CI 97.8-99.9) and a negative predictive value of 99.6% (95% CI 97.8-99.9). The location of the nodes at the pelvic level was in the obturator region, external iliac and interiliac vessels; at the aortic level, detection was evenly distributed in the inframesenteric precaval, interaortocaval, preaortic and left lateroaortic regions. Overall survival at 60 months was 91.4% with no differences between patients without lymph node involvement, isolated tumor cells or patients with micrometastases who had been treated.

Conclusions: The cervical and fundic dual injection technique is a feasible and reproducible technique, which increases the overall DR of SLN identification in EC by 3%. Nodal involvement in endometrial cancer is similar at the pelvic and aortic level, and this technique allows for ultrastaging at this level as well, and detection of low-volume disease. The aortic territory should be systematically included in the search for lymph node involvement in EC, at least in cases of intermediate and high preoperative risk.



# INTRODUCCION

## 1. INTRODUCCIÓN

A lo largo de esta introducción recogeremos algunos aspectos generales de cáncer de endometrio (CE) y básicamente nos centraremos en la técnica de la biopsia del ganglio centinela (GC) que ha supuesto una innovación tanto para su diagnóstico como para su tratamiento. Dicha técnica no hubiera sido posible sin la revolución que ha supuesto la endoscopia en la cirugía.

### 1.1. Epidemiología

El cáncer de endometrio es el 6º cáncer más frecuente a nivel mundial y el cáncer ginecológico más frecuente en países desarrollados (1,2). Su incidencia mundial se sitúa en 15,8/100.000 mujeres en el año 2018. En España se ha calculado una incidencia de 13,7/100.000 mujeres (10,11). Además se ha publicado un incremento anual de un 1-2,5%, justificado por el aumento en las tasas de obesidad, diabetes e hipertensión de la población en países desarrollados (7). La Red Española de Registros de Cáncer-REDECAN estimó 6.773 nuevos casos de tumores de cuerpo uterino en España en el año 2022, habiéndose producido en 2020 un total de 1.600 fallecimientos por dicho motivo (12).

La mayoría de los casos (80%) se diagnostican en estadios tempranos, estadio I de la FIGO (*International Federation of Gynecology and Obstetrics*), con una supervivencia media mayor del 95%.

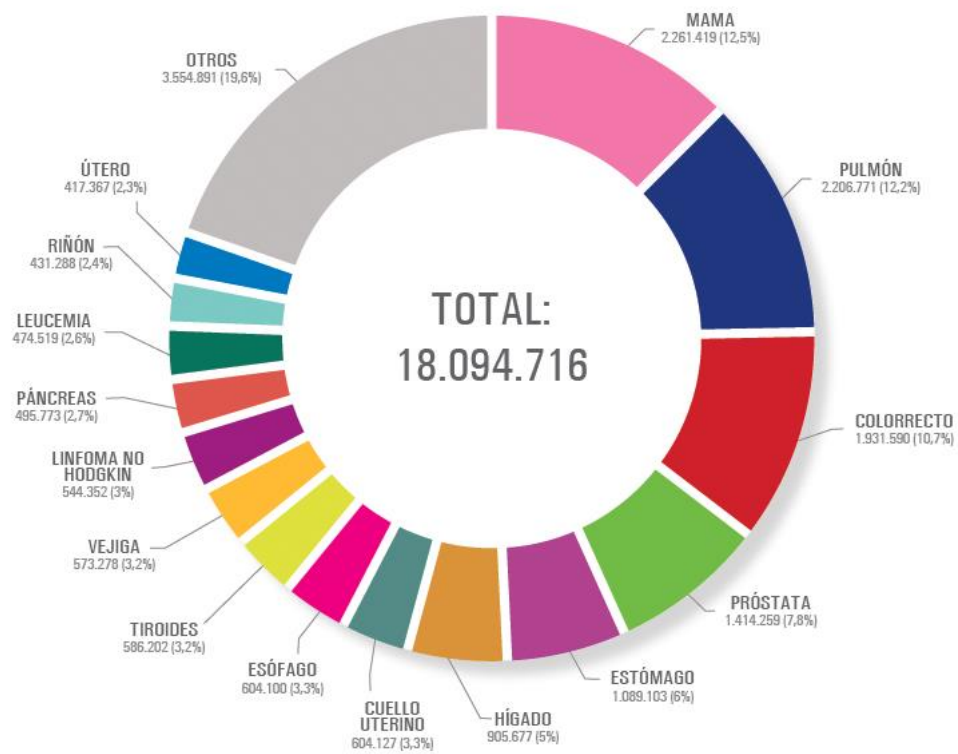


Figura 1. Estimación de tumores más frecuentes en el mundo para ambos sexos. GLOBOCAN 2020 (<http://gco.iarc.fr>). International Agency for Research on Cancer 2022.

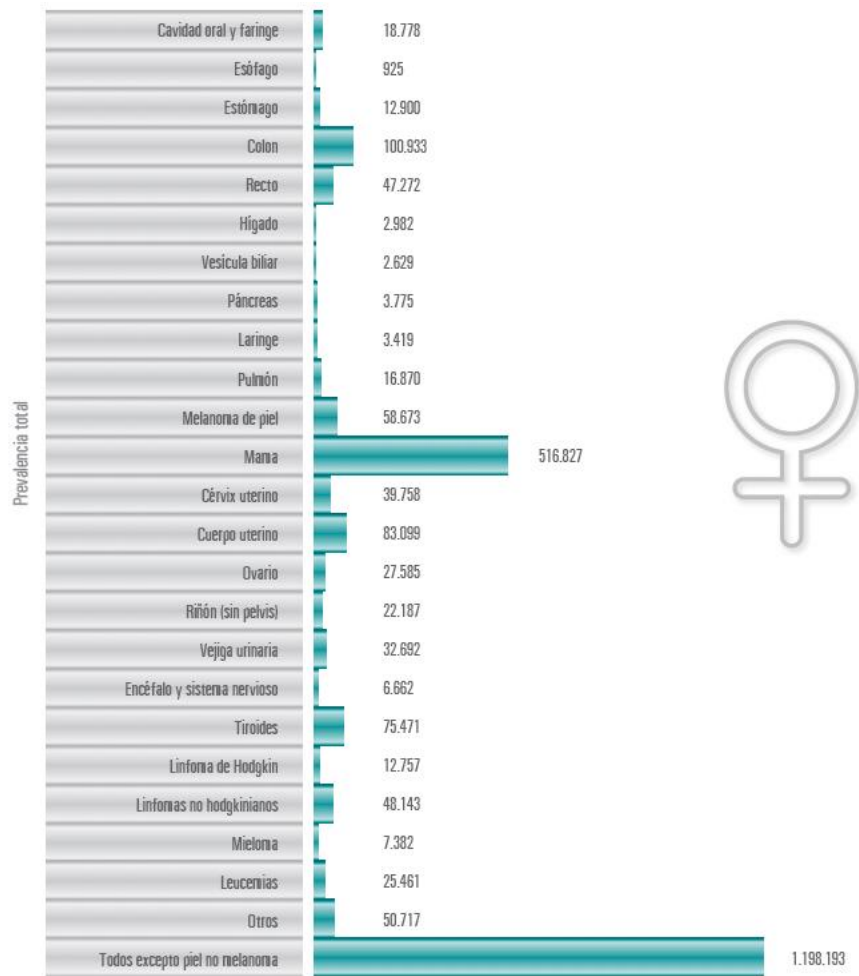


Figura 2. Estimación de la prevalencia total de cánceres específicos en mujeres en España para el año 2020 (Red Española de Registros de Cáncer-REDECAN)

## 1.2. Clasificaciones en el cáncer de endometrio

### 1.2.1. Clasificación de Bokhman

La clasificación clásica del CE se ha realizado según el modelo dualista descrito por *Bokhman* en 1983 (13), que diferencia dos tipos de CE basada en sus características biológicas, con diferentes alteraciones metabólicas y endocrinas. Estos dos tipos (I y II) tienen un curso clínico y pronóstico diferentes como puede observarse en la tabla 1.

	Características clínicas del paciente	Ambiente hormonal	Ambiente histológico	Frecuencia	Características tumorales	Pronóstico Supervivencia a 5 años
<b>Tipo I</b>	Obesidad Hiperlipemia	Hiperestrogenismo: • Sangrado anovulatorio • Infertilidad • Menopausia tardía	• Hiperplasia estroma ovárico y endometrio • Prototipo: Carcinoma Endometriode	65%	• G1-G2 (82,3%) • Invasión Superficial miometrio (69,4%) • Alta sensibilidad a progestágenos (80,2%)	Favorable 85,6%
<b>Tipo II</b>	Alteraciones metabólicas y endocrinas ausentes Postmenopausia	• Sin relación a estrógenos	• Asociado a atrofia endometrial • Prototipo: Carcinoma Seroso	35%	• G3 (62,5%) • Invasión profunda del miometrio (65,7%) • Metástasis ganglionar (27,8%) • Sensibilidad a progestágenos (42,5%)	Dudoso 58,8%

*Tabla 1. Clasificación dualista de Bokhman*

Esta clasificación tradicional, que como hemos indicado está basada en criterios clínicos, metabólicos e histológicos, no abarca aspectos de la heterogenicidad y complejidad del CE que conocemos en la actualidad (14,15).

De hecho, la nueva evidencia molecular (16) ha permitido realizar una clasificación del CE más precisa, y se ha mostrado que esta clasificación es válida clínicamente con sus limitaciones en ausencia de los marcadores moleculares (17).

	<b>Tipo I Bokhman</b>	<b>Tipo II Bokhman</b>
<b>Factores de riesgo</b>	Estímulo estrogénico persistente, obesidad, síndrome de ovario poliquístico	Diabetes, Hipertensión, Infertilidad, Síndrome de Mui-Torre, Síndrome de Turner
<b>Histología</b>	Tumores Diferenciados. Subtipo histológico: Carcinoma Endometriode y Mucinoso	Tumores pobremente diferenciados. Subtipo histológico: Carcinoma Seroso, Células Claras, Indiferenciado y Carcinosarcoma
<b>Lesión precursora</b>	Neoplasia Intraepitelial Endometriode/Hiperplasia Endometrial con Atipia	Neoplasia Intraepitelial Serosa
<b>Molecular</b>	Alteraciones genéticas principales: PTEN, KRAS y PAX2	Alteraciones genéticas principales: TP53

*Tabla 2. Diferencias clásicas clínicas, patológicas y moleculares entre los tipos I y II de Bokhman*

### 1.2.2. Tipos histológicos (Clasificación de la OMS de 2020)

La clasificación dual clásica de Bokhman fue superada por la clasificación de tipos histológicos de la OMS (Organización Mundial de la Salud) en 2020:

- Carcinoma endometriode de bajo grado (grados 1 y 2) (*escamoso, mucinoso, villoglandular y microglandular*).
- Carcinoma endometriode de alto grado (grado 3).
- Carcinoma seroso. *El tipo no invasivo (carcinoma intraepitelial endometrial seroso) forma parte del espectro del carcinoma seroso y*



*puede dar lugar a metástasis extrauterinas.*

- Carcinoma de células claras (*sólido, papilar, glandular y tubuloquístico*).
- Carcinoma indiferenciado. Tiene células de tamaño pequeño a intermedio, no cohesivas y de tamaño relativamente uniforme. Si está presente un segundo componente de carcinoma diferenciado, generalmente, se utiliza el término carcinoma desdiferenciado.
- Carcinomas mixtos. Se componen de dos o más tipos histológicos, de los que al menos un componente es carcinoma seroso o células claras.
- Carcinosarcoma.
- Carcinoma de tipo mesonéfrico – like.
- Carcinoma mucinoso de tipo gastrointestinal.
- Carcinomas neuroendocrinos.

### 1.2.3. Clasificación Molecular

La caracterización genómica, transcriptómica y proteómica del CE fue publicada en la revista *Nature* en 2013 por el grupo TCGA (*The Cancer Genome Atlas*) (16). Los autores realizaron una secuenciación de 373 CE y los clasificaron en 4 categorías:

- Tumores POLE (ultramutados).
- Tumores con inestabilidad de microsatélites (hipermutados).
- Tumores con bajo número de copias.
- Tumores Serosos-like con alto número de copias.

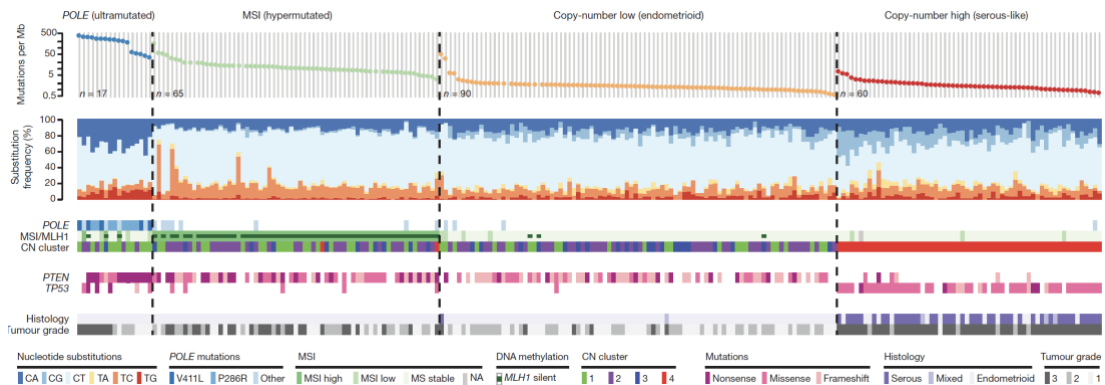


Figura 3. Clasificación molecular TCGA. Extraído de Kandoth et al. (16).

En la clasificación TCGA se observó que el pronóstico de estos grupos moleculares es diferente con significación estadística, como está reflejado en la figura 4 (16).

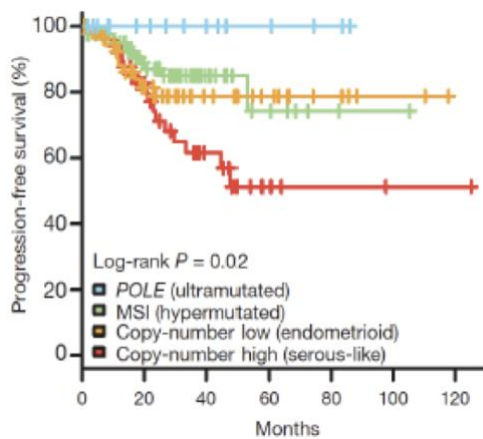


Figura 4. Pronóstico de Supervivencia Libre de Enfermedad (SLE) basada en la clasificación molecular TCGA. . Extraído de Kandoth et al. (16).

Posteriores estudios publicados por otros autores corroboraron el diferente pronóstico que tienen estos grupos moleculares como podemos observar en la figura 5 (16,18–22).

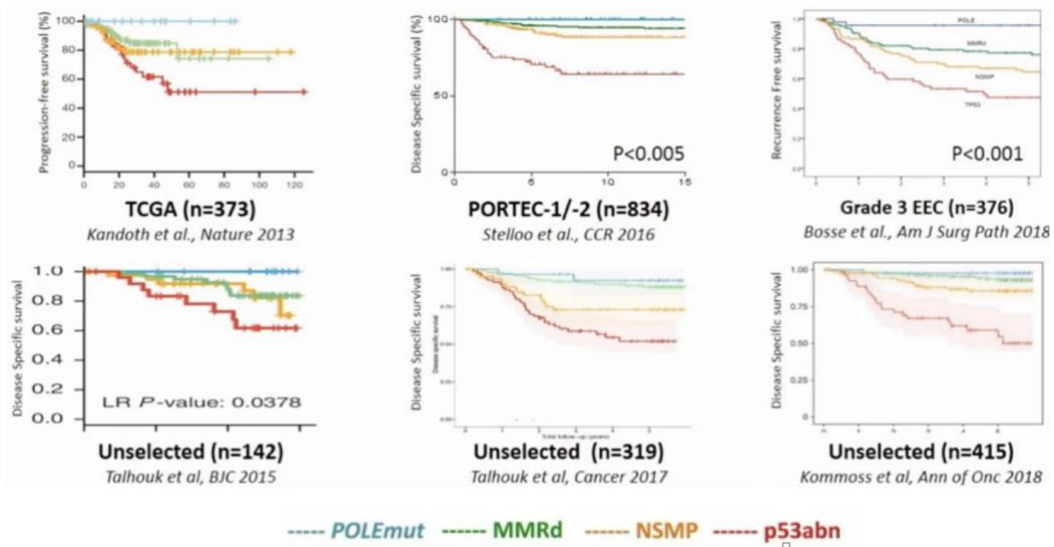


Figura 5. Supervivencia Libre de Enfermedad en base a clasificación molecular publicada por diferentes autores (16, 18-22).

Existe la posibilidad de realizar una clasificación subrogada mediante 3 análisis: 2 de ellos, la determinación de p53 y la determinación de MMRd (*Mismatch Repair deficiency*), mediante técnicas de inmunohistoquímica (IHQ), y el tercero, más complejo y costoso, mediante secuenciación: dominio exonucleasa POLE.

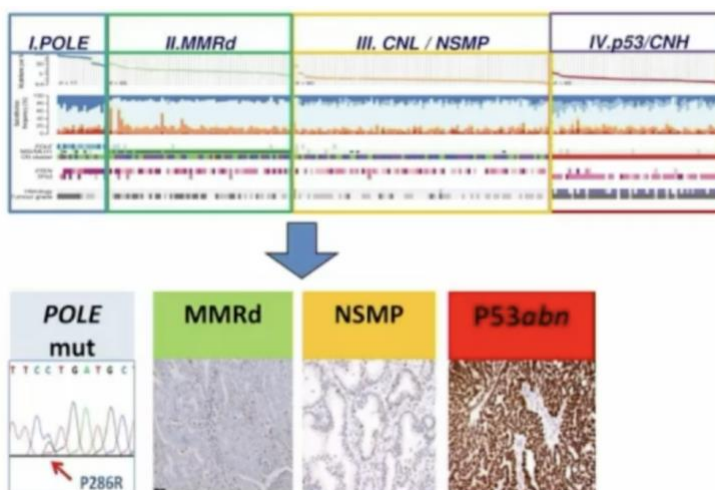


Figura 6. IHQ p53 y MMRd, y secuenciación dominio exonucleasa POLE (16).

El estudio IHQ se puede realizar utilizando 3 marcadores moleculares:

p53, MSH6 y PMS2.

Estos marcadores subrogados pueden hacerse de manera simultánea (algoritmo del grupo Leiden/TRANSPORTEC) o de manera secuencial (algoritmo del grupo ProMisE/Vancouver).

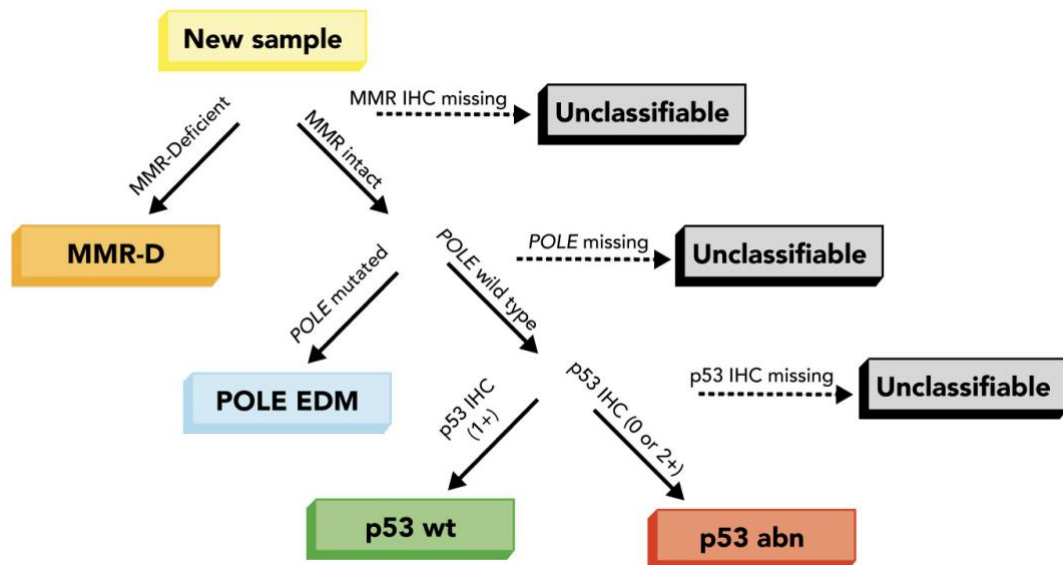


Figura 7. Algoritmo clasificación subrogada molecular grupo ProMisE/Vancouver. Extraído de Talhouk et al. (21)

Es importante el uso de los 3 clasificadores, ya que de lo contrario el tumor se considera inclasificable. En un 4% de los casos hay múltiples clasificadores, siendo el pronóstico de un tumor MMRd-p53abn o de un POLEmut-p53abn más favorable que en la mutación p53 aislada. En caso de existir múltiples clasificadores se clasificará el tumor a la baja. Hay ciertos casos en los que por cuestión de factibilidad podría omitirse realizar una secuenciación POLE, como los casos clasificados histológicamente de bajo riesgo o de riesgo intermedio y bajo grado.

Esta clasificación subrogada no es perfecta, tiene numerosas limitaciones. Por ejemplo, la IHQ para la proteína expresada por la anormalidad (p53abn) es un buen marcador de la mutación TP53 que codifica la proteína p53, pero es negativa en un 10% de las mutaciones

TP53. Además, existen tumores con alto número de copias que no tienen la mutación TP53.

Existen otros biomarcadores para la clasificación del CE que también podemos utilizar, sobre todo en el grupo de bajo número de copias (NSMP: Non Specific Molecular Profile), como algunos que reflejan mal pronóstico. Ejemplos son la expresión de L1CAM incluida en el protocolo de tratamiento del estudio PORTEC 4, o la expresión del gen CTNNB1 (o Beta-Catenina).

A lo largo de este apartado hemos visto la posibilidad de diferentes clasificaciones en el CE. A modo de conclusión, consideramos que el abordaje ideal es integrar y combinar el estudio histopatológico tradicional junto a los nuevos resultados moleculares, como queda reflejado en la tabla 3.

Clasificación MOLECULAR CANCER ENDOMETRIO (TCGA)				
Tipo Molecular	<b>POLE ULTRAMUTADO</b>	<b>MSI</b> (Inestabilidad Microsatélites) <b>HIPERMUTADO</b>	<b>BAJO N° COPIAS ENDOMETRIOIDE NSMP</b> (Non Specific Molecular Profile)	<b>ALTO N° COPIAS SEROUS-LIKE</b>
Frecuencia	5-15%	25-30%	30-60%	10-25%
Características asociadas	Edad más joven	Puede asociarse a Sd.Lynch	Mayor IMC	Estadio avanzado de presentación
	Morfología ambigua G3	Endometrioide G3, MELF, ILV+	Endometrioide G1/2 RH(+) Grupo <b>HETEROGENEO</b> Peor px: RH(-), L1CAM(+), BetaCateninas(+)	Endometrioide G3 o seroso Atipia nuclear
Carga genómica				
Mutaciones PI3K				
Mutaciones KRAS				
Diagnóstico molecular	<b>Secuenciación DNA:</b> Mutación DNA POLimerasa Epsilon	IHQ (InmunoHistoquímica)		
		Pérdida expresión pros MMR (MLH1, MSH2, MSH6, PMS2)	MMRp / TP53-wt	TP53abn
Pronóstico	Excelente (Independiente del estadio)	Intermedio	Intermedio	Pobre (Independiente del estadio)
Dianas moleculares	Inmunoterapia: Aprobados en tumores MMRd: Pembrolizumab y Dostarlimab		Vía PI3K/AKT/mTOR	Sobreexpresión HER2: TRASTUZUMAB
	<b>Resistencia INMUNE adaptativa</b> Tumores "CALIENTES" (Expresan PD-1 / PD-L1) <b>Rico estroma inflamatorio</b> TILs (Tumor-infiltrating lymphocytes)		<b>Inmuno ignorancia</b> Pobre estroma inflamatorio Tumores "FRIOS"	
Ttos a explorar	Inmune checkpoint-i		PI3K/AKT/mTOR-i Terapia Hormonal	Reguladores del ciclo celular/PI2K/AKT/mTOR-i PARP de mantenimiento? Inhibidor Wee 1 (Adavosertib)

Tabla 3. Características clínicas, histológicas, moleculares, pronósticas y terapéuticas de los tipos moleculares de CE

### 1.3. Clínica

La clínica más frecuente del CE es la metrorragia postmenopáusica, un sangrado vaginal que se produce en el 90% de los casos (23–25), y descrito en algunos reportes como “agua de lavar carne”. En mujeres premenopáusicas este sangrado es más difícil de identificar, y se engloba dentro del sangrado uterino anómalo (23,26). En estos casos, es preciso descartar la malignidad en mujeres con factores de riesgo como edad superior a 45 años, fracaso del tratamiento o sangrado menstrual persistente, especialmente en mujeres obesas o con anovulación crónica.

El CE también puede debutar como un piometra, aunque este hallazgo es más habitual en casos más evolucionados, principalmente en mujeres de edad avanzada.

### 1.4. Diagnóstico y screening

El diagnóstico en el CE se basa en la obtención de muestras histológicas ante síntomas de sospecha, y el método diagnóstico de elección es la biopsia endometrial aspirativa mediante cánula de Cornier. La medición de la línea endometrial por ecografía puede ayudarnos a decidir que pacientes son candidatas de una biopsia endometrial.

El principal síntoma de sospecha es el sangrado genital anómalo, que debe ser estudiado en toda mujer con pérdida de sangre o flujo rosáceo en la posmenopausia. La prevalencia de un sangrado genital en mujeres con CE es del 91%, pero tan solo el 9% de las mujeres posmenopáusicas que sangran tienen un CE. El riesgo de tener un CE aumenta a medida que nos alejamos de la edad de menopausia en este grupo de pacientes.

Ante una metrorragia postmenopáusica debe realizarse una ecografía transvaginal (o transrectal si no es factible la vía vaginal) que nos descarte posibles patologías orgánicas. Actualmente se aconseja utilizar el punto de corte de 3 mm en la medición de la línea endometrial para la obtención de biopsias en mujeres postmenopáusicas con sangrado genital.

En la perimenopausia estos sangrados son más difíciles de identificar y se presentan habitualmente como pérdidas intermenstruales o menstruaciones anómalas. Siendo fundamental descartar un CE ante mujeres premenopáusicas con factores de riesgo, sangrados persistentes o mala respuesta al tratamiento como ya hemos indicado en el apartado anterior.

Otro síntoma de sospecha, más frecuente en pacientes de edad avanzada, es la secreción purulenta por genitales o la evidencia de un piometra. En la actualidad no hay ningún método de screening para la detección del CE en la población general. Se valoró la posibilidad de realizar este screening mediante la medición de la línea endometrial por ecografía, con un punto de corte de 4 o 5 mm. En la actualidad no se considera debido fundamentalmente al elevado número de falsos positivos. También existen estudios con métodos de screening no invasivos en poblaciones de riesgo, con tomas cervicovaginales o incluso auto tomas vaginales, y sus resultados son alentadores. Así, se han publicado los resultados de un estudio realizado por el Instituto de Investigación Biomédica de Bellvitge (IDIBELL), el Instituto Catalán de Oncología (ICO) y la Universidad de Innsbruck en Austria, que detecta CE mediante el test WID-qEC (Women's cancer risk IDentification - quantitative polymerase chain reaction test for Endometrial Cancer ), con una sensibilidad (S) del 97,2% (IC 95% 90,2-99,7), 90.1% (IC 95% 83.6-94,6) y del 100% (IC 95% 63,1-100) en muestras cervicales, auto



tomas o vaginales, con especificidades (E) del 75,8% (63,6 a 85,5), 86,7% (79,3 a 92,2), y 89,1% (77,8 a 95,9) respectivamente, analizando la metilación del DNA en las regiones de los genes GYPC y ZSCAN12 (27).

### 1.5. Estudio preoperatorio y de extensión

El estudio preoperatorio básico en el CE está dirigido a realizar una estratificación de riesgo antes de programar la cirugía. Incluye, además de la anamnesis y la exploración física y ginecológica, la obtención de una muestra histológica para definir tipo histológico y grado. Durante la anamnesis deberemos hacer hincapié en identificar factores de riesgo como la edad y comorbilidades. La identificación de ciertas patologías puede limitar la cirugía o incluso desaconsejar su realización

Este estudio también deberemos realizar la estimación de la infiltración miometrial mediante ecografía transvaginal/transrectal o RM, pruebas que también pueden facilitar la valoración de los genitales externos y de los ganglios linfáticos. No existe evidencia de la superioridad de ninguna de las técnicas de imagen mencionadas. Mientras que la ecografía ginecológica facilita una valoración anexial precisa, no permite una valoración ganglionar adecuada (aunque algunos equipos dedicados reportan gran capacidad diagnóstica también a este nivel), y presenta las limitaciones de ser una prueba observador-dependiente. La RM, al contrario, tiene una elevada concordancia interobservador y permite valorar la afectación ganglionar.

Con los datos obtenidos en el estudio básico debemos realizar una estratificación preoperatoria tal como está recogido en la tabla 4, para individualizar el tratamiento quirúrgico e identificar pacientes no candidatas a la cirugía.

Grado/ Infiltración Miométrial	<50%	≥ 50%	II, III y No endometrioides (o p53abn)
<b>G1/G2</b>	<b>BAJO RIESGO</b> POLE mut	<b>RIESGO INTERMEDIO</b>	<b>RIESGO ALTO</b>
<b>G3</b>	<b>RIESGO INTERMEDIO</b>	<b>RIESGO ALTO</b>	<b>RIESGO ALTO</b> Gorostidi®

Tabla 4. Estratificación de riesgo preoperatorio.

El gran problema del estudio preoperatorio es la posibilidad de error al asignar un grupo de riesgo. El diagnóstico de invasión miométrial mayor del 50% tiene una sensibilidad del 62-77% y una especificidad del 72-81%. En cuanto al grado, aproximadamente el 8-15% de los CE G1-2 cambian a G3 o no endometrioides en el estudio histológico definitivo. Además, raramente se conoce la IELV (Infiltración del Espacio Linfovascular) de forma preoperatoria.

Cuando en el estudio preoperatorio básico detectamos enfermedad extrauterina o histologías de alto grado, se debe descartar enfermedad a distancia (ganglionar, peritoneal, metastásica). Para ello se recomienda el uso de la tomografía axial computerizada (TAC) toraco-abdomino-pélvica con contraste.

El uso de la tomografía por emisión de positrones (PET-TAC) se reserva principalmente para las recidivas de la enfermedad.

No existe consenso en la solicitud de marcadores tumorales (fundamentalmente Ca125 y HE4) y no se solicitan de manera rutinaria, no existen actualmente valores de corte específicos ni está establecida su utilidad clínica.

Existen otras estratificaciones de riesgo publicadas en la literatura, aunque menos utilizadas en Europa. Estas clasificaciones incluyen

diferentes variables y establecen el riesgo de afectación ganglionar metastásica y la indicación de realizar una linfadenectomía.

El GOG-99 (28) utiliza una estratificación de riesgo basada en la infiltración miometrial, el grado y la edad.

Los criterios Mayo (29,30), muy utilizados en EE. UU, se basan en el grado, la infiltración miometrial y el tamaño tumoral ( $\leq 2$  cm vs  $> 2$  cm). Estos criterios tienen un excelente valor predictivo negativo para la necesidad de realizar una linfadenectomía, a costa de someter a un porcentaje tan abultado como el 75% de las pacientes a este procedimiento. Posteriormente, Vargas et al. (31) cambiaron el umbral de tamaño para definir alto riesgo ( $\geq 3$  cm), estableciendo los criterios Mayo modificados, precisamente para evitar este sobrediagnóstico.

Otras clasificaciones han tenido menos difusión y aceptación. El modelo Milwaukee (32), incluye parámetros como la invasión miometrial donde establece dos puntos de corte:  $< 33\%$  teniendo en cuenta el grado tumoral  $< 5$  cm con independencia de dicho grado. Etiqueta así a las pacientes de bajo riesgo y ahorrar un 20% de linfadenectomías frente a los criterios Mayo. Otro modelo, el modelo Helsinki, fue descrito por Tuomi et al. (33) e incluye el Ca125 y las plaquetas entre sus criterios, además del grado y el tamaño con un umbral en los 3 cm.

#### 1.6. Vías de diseminación

La diseminación del CE puede ser linfática, hematológica, y por extensión local o intraperitoneal a través de las trompas de Falopio, siendo la vía linfática la más frecuente. Aun así, la incidencia de metástasis ganglionar en el CE es baja, estimándose en un 10% aproximadamente del global de los casos.

Existen numerosos factores de riesgo que se han asociado a la diseminación ganglionar. Los principales son la infiltración miometrial, el subtipo y grado histológico I (34). Otro factor de riesgo es la presencia de IELV es otro factor de riesgo consensuado, y se asocia a un incremento de riesgo cuando existen  $\geq 5$  vasos con presencia de células tumorales en su interior (5,35).

Otros factores de riesgo clásicos considerados menores incluyen el tamaño tumoral, la edad y la afectación del segmento uterino inferior. Además, existen otros factores también asociados a la presencia de metástasis ganglionares, como los niveles elevados de Ca-125, aunque su utilidad está más cuestionada

### 1.7. Cirugía de estadificación y tratamiento

La estadificación del CE es quirúrgica por lo que englobaremos en el mismo apartado las maniobras necesarias para dicha estadificación y el tratamiento

#### 1.7.1. Estadificación

La clasificación de la FIGO vigente durante la realización de esta Tesis Doctoral se publicó en 2009 (36) Recientemente ha sido actualizada (37) y está recogida en la tabla 3. Se consideran estadios precoces los estadios I y II, y avanzados los estadios III y IV.

# FIGO 2023 CANCER DE ENDOMETRIO



Group	Subgroup	Stage	Description
I	IA	IA1	Confinada a <b>ENDOMETRIO O POLIPO</b> , histologías NO AGRESIVAS
		IA2	<50%, histologías NO AGRESIVAS
		IA3	Bajo grado, útero y <b>OVARIO</b> ( <b>CONDICIONES</b> ovario: G1/2, <50%, ILV(-), ausencia otras mts, unilateral limitado al ovario sin rotura cápsula)
	IB	>=50%, histologías NO AGRESIVAS	
	IC	Histologías <b>AGRESIVAS/G3</b> , en <b>POLIPO</b> o confinadas a <b>ENDOMETRIO</b>	
II	IIA		<b>Estroma cervical</b> , histologías NO AGRESIVAS
	IIB		<b>ILV(+)</b> extensivo/substancial (≥5 vasos), histologías NO AGRESIVAS
	IIC		<b>Histologías AGRESIVAS / G3</b> (cualquier <b>infiltración</b> miometrial) / <b>IICmp53</b>
III	IIIA	IIIA1	Ovario o Trompas (si exceden criterios IA3)
		IIIA2	Subserosa o exceden <b>serosa uterina</b>
	IIIB	IIIB1	Vagina o Parametrio
		IIIB2	<b>Peritoneo pélvico</b>
	IIIC	IIIC1	Ganglios pélvicos ( <b>i:micromts; ii:macromts</b> )
		IIIC2	Ganglios Aórticos ( <b>i:micromts; ii:macromts</b> )
IV	IVA		Mucosa Vesical o Intestinal
	IVB		<b>Metastasis intraabdominales</b>
	IVC		<b>Metastasis a distancia</b> (incluidos ganglios por encima de las renales, hígado, hueso, pulmón, cerebro)

Tabla 5. Modificaciones clasificación FIGO 2023 Cáncer de Endometrio.

Esta nueva clasificación integra la clasificación molecular a los datos histológicos. Incluye tanto tipo histológico, como patrones tumorales y grado, además incorpora la clasificación de riesgo para dirigir tratamientos adyuvantes incluida en las guías ESGO-ESTRO-ESP y en la ESMO para definir el pronóstico y el abordaje terapéutico. El CE es un grupo heterogéneo de tumores con diferentes comportamientos biológicos, pronóstico y características moleculares que precisan una mayor personalización de las diferentes estrategias terapéuticas disponibles.

## 1.7.2. Cirugía sobre Útero y Ovarios

La base del tratamiento quirúrgico del CE es la histerectomía total con doble anexectomía.

Actualmente se desaconseja realizar una histerectomía radical a pesar de existir infiltración del estroma cervical. Un metaanálisis (38) realizado

en 2019 con 10 estudios retrospectivos y publicado en el *Annals of Surgical Oncology* ya demostró la ausencia de beneficio en supervivencia global (HR 0,92; IC 95% 0,72-1,16; P = 0,484) y supervivencia libre de progresión (HR 0,75; CI95% 0,39-1,42; P = 0,378), que se mantuvo tras ajustar al evaluar el impacto de la radioterapia adyuvante. Estos resultados chocaron con estudios previos que habían demostrado un beneficio del 27% en supervivencia para la histerectomía radical con estadificación FIGO 1988 (HR 0,73; CI 95% 0,53-1,00; P = 0,050). Sin embargo, en los nuevos estudios basados en FIGO 2009 el riesgo de muerte era inverso y mayor (HR 1,24; CI 95% 0,86-1,77; P = 0,245).

Posteriormente se ha demostrado en estudios amplios, con 7552 pacientes de la base de datos nacional americana, recogidos entre 2004 y 2015, que su realización no aporta un beneficio en supervivencia (39). La supervivencia global a 5 años fue del 77,4% en el grupo histerectomía radical y del 76,9% en el grupo histerectomía simple, con un HR: 1,01 (IC95%: 0,85, 1,21) tras controlar para factores de confusión. Además, la estancia hospitalaria fue mayor (3 vs 2 días) así como la mortalidad a 90 días (1,6% vs,8%) en el grupo en que se practicó una histerectomía radical.

La preservación ovárica puede realizarse en pacientes jóvenes <45 años, que presentan tumores endometrioides G1 con infiltración menor del 50%, sin IELV, ausencia de enfermedad ganglionar o extrauterina, y con ausencia de sospecha de enfermedad anexial en estudios preoperatorios de imagen (ecografía transvaginal/transrectal o RM) y durante la cirugía.

### 1.7.3. Evaluación ganglionar

La evaluación ganglionar se realiza en casos de riesgo alto-intermedio y

alto con el fin de completar la estadificación y dirigir el tratamiento adyuvante. Clásicamente esta necesidad se establecía en base a los datos preoperatorios (histología y grado en biopsia previa; e infiltración miometrial valorada por ecografía transvaginal o transrectal de alta resolución o RM) y con la valoración de la infiltración miometrial obtenida de forma intraoperatoria (40). Basada en estos criterios, se indicaba la realización de una linfadenectomía pélvica y aórtica hasta el cruce de la vena renal izquierda, con un riesgo de sobreestadificación e infraestadificación de hasta un 15%, y una correlación con el estudio histológico definitivo del 90% aproximadamente. Actualmente esta actitud se ha visto modificada en las guías de manejo del CE de la ESGO-ESTRO-ESP, desaconsejándose los estudios histológicos intraoperatorios por congelación, y recomendando la evaluación del estado ganglionar mediante la técnica del ganglio centinela, tema que desarrollaremos más adelante (5), superando la eterna discusión sobre la necesidad e indicación de hacer una linfadenectomía en el CE.

La linfadenectomía en el CE ha sido un tema muy controvertido, existiendo datos en contra de su realización, como los obtenidos en los estudios aleatorizados ASTEC y Benedetti-Panici, (41,42). Estos autores demostraron ausencia de impacto en supervivencia, con riesgos ajustados de recaída y muerte similares en ambos brazos. Estos trabajos han sido criticados y tienen sus limitaciones y sesgos por su corto seguimiento (37 meses en el estudio ASTEC), la ausencia de linfadenectomía aórtica, o el bajo número de ganglios pélvicos extraídos. En cambio, el estudio SEPAL (43) demuestra un beneficio en términos de supervivencia a favor de la linfadenectomía pélvica y aórtica, (HR 0,53, 95% IC 0,38-0,76; p=0,0005), aunque su diseño retrospectivo limita la evidencia de sus conclusiones.

## 1.8.Tratamiento adyuvante

El tratamiento adyuvante se realiza basado en la clasificación de grupos pronósticos de la ESGO. La primera clasificación con este fin fue elaborada en la conferencia de consenso de la ESMO-ESGO-ESTRO (4) de diciembre de 2014, complementado las guías de práctica clínica de la ESMO publicadas previamente (figura 8). Bendifallah et al. (44) integraron la invasión del espacio linfovascular en los criterios ESMO previos. En diciembre de 2020, se publicaron las nuevas guías ESGO-ESTRO-ESP (7) que actualizan y expanden las cuestiones cubiertas previamente. Estas guías fueron realizadas por 3 directores, 28 autores del documento final y 191 revisores externos, 18 de ellos españoles, entre los que se encuentra el autor de esta Tesis Doctoral.

	<b>IA (&lt;50%) Endometrioid</b>	<b>IB (≥ 50%) Endometrioid</b>	<b>II /III Endometrioid &amp; All stages <u>Non</u> Endometrioid</b>
<b>G1</b>	LOW RISK	INTERMEDIATE RISK	<b>HIGH RISK</b>
	HIGH-INTERMEDIATE RISK LVSI (+)		
<b>G2</b>	LOW RISK	INTERMEDIATE RISK	<b>ADVANCED</b> • Residual Disease • IVA
	HIGH-INTERMEDIATE RISK LVSI (+)		
<b>G3</b>	HIGH-INTERMEDIATE RISK	HIGH RISK	<b>METASTATIC</b> IVB

Figura 8. Grupos de riesgo ESMO-ESGO-ESTRO 2014.

Como podemos apreciar en la figura 9, los grupos de riesgo para dirigir el tratamiento adyuvante se han visto modificados, pudiendo realizarse esta clasificación independientemente de si los grupos moleculares son conocidos o integrándolos si son conocidos.



**Table 2** Definition of prognostic risk groups

Risk group	Molecular classification unknown	Molecular classification known*†
<b>Low</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▶ Stage IA endometrioid + low-grade‡ + LVSI negative or focal</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▶ Stage I-II <b>POLEmut</b> endometrial carcinoma, no residual disease</li> <li>▶ Stage IA <b>MMRd/NSMP</b> endometrioid carcinoma + low-grade‡ + LVSI negative or focal</li> </ul>
<b>Intermediate</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▶ Stage IB endometrioid + low-grade‡ + LVSI negative or focal</li> <li>▶ Stage IA endometrioid + high-grade‡ + LVSI negative or focal</li> <li>▶ Stage IA non-endometrioid (serous, clear cell, undifferentiated carcinoma, carcinosarcoma, mixed) without myometrial invasion</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▶ Stage IB <b>MMRd/NSMP</b> endometrioid carcinoma + low-grade‡ + LVSI negative or focal</li> <li>▶ Stage IA <b>MMRd/NSMP</b> endometrioid carcinoma + high-grade‡ + LVSI negative or focal</li> <li>▶ Stage IA <b>p53abn</b> and/or non-endometrioid (serous, clear cell, undifferentiated carcinoma, carcinosarcoma, mixed) without myometrial invasion</li> </ul>
<b>High-intermediate</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▶ Stage I endometrioid + substantial LVSI regardless of grade and depth of invasion</li> <li>▶ Stage IB endometrioid high-grade‡ regardless of LVSI status</li> <li>▶ Stage II</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▶ Stage I <b>MMRd/NSMP</b> endometrioid carcinoma + substantial LVSI regardless of grade and depth of invasion</li> <li>▶ Stage IB <b>MMRd/NSMP</b> endometrioid carcinoma high-grade‡ regardless of LVSI status</li> <li>▶ Stage II <b>MMRd/NSMP</b> endometrioid carcinoma</li> </ul>
<b>High</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▶ Stage III-IVA with no residual disease</li> <li>▶ Stage I-IVA non-endometrioid (serous, clear cell, undifferentiated carcinoma, carcinosarcoma, mixed) with myometrial invasion, and with no residual disease</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▶ Stage III-IVA <b>MMRd/NSMP</b> endometrioid carcinoma with no residual disease</li> <li>▶ Stage I-IVA <b>p53abn</b> endometrial carcinoma with myometrial invasion, with no residual disease</li> <li>▶ Stage I-IVA <b>NSMP/MMRd</b> serous, undifferentiated carcinoma, carcinosarcoma with myometrial invasion, with no residual disease</li> </ul>
<b>Advanced metastatic</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▶ Stage III-IVA with residual disease</li> <li>▶ Stage IVB</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▶ Stage III-IVA with residual disease of any molecular type</li> <li>▶ Stage IVB of any molecular type</li> </ul>

\*For stage III-IVA **POLEmut** endometrial carcinoma and stage I-IVA **MMRd** or **NSMP** clear cell carcinoma with myometrial invasion, insufficient data are available to allocate these patients to a prognostic risk group in the molecular classification. Prospective registries are recommended.

†See text on how to assign double classifiers (eg, patients with both **POLEmut** and **p53abn** should be managed as **POLEmut**).

‡According to the binary FIGO grading, grade 1 and grade 2 carcinomas are considered as low-grade and grade 3 carcinomas are considered as high-grade.

LVSI, lymphovascular space invasion; **MMRd**, mismatch repair deficient; **NSMP**, non-specific molecular profile; **p53abn**, p53 abnormal; **POLEmut**, polymerase-mutated.

Figura 9. Grupos de riesgo para dirigir tratamientos adyuvantes ESGO-ESTRO-ESP 2020. Extraído de Concin et al. (5).

A continuación, se muestran varias tablas visuales basadas en escala de colores para clasificar los grupos de riesgo y dirigir los tratamientos adyuvantes.

	Infiltración <50% Endometrioides	Infiltración ≥ 50% Endometrioides	II Endometrioides	No enfermedad residual • Endometrioides III & IVA • I-IVA p53abn & NSMP/ MMRd histología agresiva con infiltración miometrial
G1/G2	MMRd/NSMP <b>BAJO RIESGO</b> Todos los POLEmut estadios I-II	MMRd/NSMP <b>RIESGO INTERMEDIO</b>	MMRd/NSMP <b>RIESGO ALTO INTERMEDIO</b>	<b>ALTO RIESGO</b>  p53abn
	MMRd/NSMP <b>RIESGO ALTO INTERMEDIO</b> ILV (+) substancial			RIESGO INTERMEDIO Estadio IA p53abn o No endometrioides SIN invasión miometrial
G3	MMRd/NSMP <b>RIESGO INTERMEDIO</b>	MMRd/NSMP <b>RIESGO ALTO INTERMEDIO</b>		<b>Avanzado/Metastásico</b> • Enfermedad residual • IVB
No hay datos para ubicar • III-IVA POLEmut • I-IVA MMRd o NSMP ca.cels claras con invasión miometrial				

Gorostidi©

Figura 10. Grupos de riesgo ESGO-ESTRO-ESP 2020 con clasificación molecular desconocida.

	IA (<50%) Endometrioides	IB (≥ 50%) Endometrioides	II Endometrioides	No residual disease: • MMRd/NSMP stages III & IVA • I-IVA p53abn &/or NSMP/MMRd serous, undifferentiated ca., carcinosarcoma with myometrial invasion
G1/2	Stage I-II POLEmut MMRd/NSMP	MMRd/NSMP	MMRd/NSMP	<b>HIGH RISK</b>
	MMRd/NSMP & Substantial LVSI (+)			INTERMEDIATE RISK Stage IA p53abn &/or non endometrioides WITHOUT myometrial invasion
G3	MMRd/NSMP	MMRd/NSMP		<b>Advanced/Metastatic</b> • Residual Disease any molecular subtype • IVB
Insufficient data to allocate: • III-IVA POLEmut • I-IVA MMRd or NSMP clear cell carcinoma with myometrial invasion				

Gorostidi©

Figura 11. Grupos de riesgo ESGO-ESTRO-ESP 2020 con clasificación molecular conocida.

El tratamiento adyuvante se realiza en función de los grupos de riesgo. El tratamiento con radioterapia externa (RTE) se realiza de forma preferente con radioterapia de intensidad modulada (IMRT) para disminuir las complicaciones agudas y tardías con el mismo control de la enfermedad. El tratamiento con braquiterapia (BT) se realiza mediante aplicación de cilindros vaginales y guiado por imagen. Para grupos de riesgo intermedio y alto intermedio existe una equivalencia en recaídas vaginales para BT y RTE, aunque se incrementan las recaídas pélvicas para el grupo BT, sin diferencia en metástasis ni en supervivencia cáncer específica según ha sido publicado en la actualización a diez años del estudio PORTEC2 (45) . En cambio, las complicaciones son mayores en la RTE, aunque es cierto que no están evaluadas las técnicas más modernas de IMRT, por lo que el tratamiento con RTE se reserva para el grupo que demostró peor pronóstico para recaída pélvica, que fueron las pacientes con factores de riesgo como la IELV extensa, la expresión de p53 y la expresión de L1CAM, por lo que la RTE se reserva para los grupos de riesgo alto-intermedio y alto (46).

El tratamiento con quimioterapia se reserva para las pacientes del grupo de alto riesgo, ya que se ha demostrado un aumento de la supervivencia global en el estudio PORTEC 3. El mayor beneficio lo obtienen las pacientes en estadio III y en aquellas con histología serosa. También podrían beneficiarse pacientes en estadio IB-II de alto grado y estadios I-II con IELV extensa (47,48). En el análisis exploratorio por grupos moleculares en pacientes incluidas en el estudio PORTEC 3 (49) se demostró que el subgrupo p53abn fueron las que mayor beneficio obtuvieron del tratamiento combinado con QT y RTE, el grupo NSMP también podría beneficiarse, mientras que los grupos POLEmut y MMRd fueron los que menos beneficio obtuvieron. Puede administrarse de forma concurrente o de forma secuencial. El esquema de quimioterapia

(QT) más utilizado en adyuvancia es con carboplatino y paclitaxel durante 4 a 6 ciclos realizados cada 21 días.

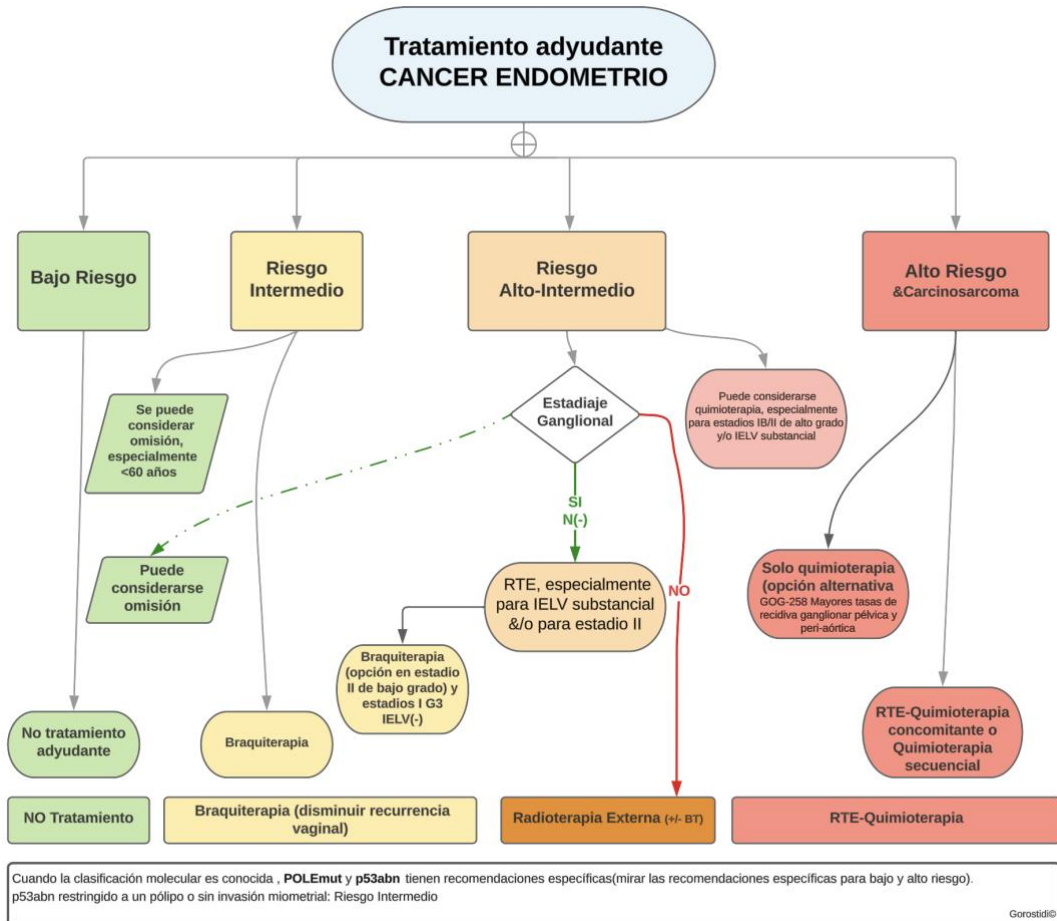


Figura 12. Algoritmo de tratamiento del CE.

La nueva clasificación molecular abre la puerta a un tratamiento específico de los subtipos moleculares y al tratamiento personalizado en el CE, aunque todavía no existe ninguna evidencia al respecto. Por lo que existe una necesidad urgente de incluir la subclasificación molecular en los ensayos clínicos.

El programa TransPORTEC-RAINBO es un programa internacional de ensayos terapéuticos basados en la clasificación molecular. Es plausible el uso de tratamientos iPARP en las mutaciones p53, el tratamiento

hormonal en los tumores NSMP, la inmunoterapia en los tumores MMRd y la observación en los tumores POLE.

En el estudio PORTEC-3 se ha observado que el grupo p53abn tiene una mejor supervivencia libre de enfermedad (SLE) añadiendo quimioterapia al tratamiento radioterápico (HR 0,52 (IC 95% 0,30-0,91; p=0,021). Además, se ha evidenciado que un 50% de estos tumores tienen un déficit de recomendación homóloga (HRD).

Fármacos checkpoint inhibitors (Anti-PD1) han sido aprobados para su utilización en el CE recurrente y son especialmente efectivos en tumores “calientes” con alto infiltrado linfocitario, correspondiendo a tumores POLE y MMRd, estando aceptado el tratamiento con Pembrolizumab y la combinación pembrolizumab/lenvatinib. En tumores HER2/neu puede utilizarse trastuzumab. Recientemente la FDA ha aprobado el uso de Dostarlimab para el tratamiento de los tumores MMRd que han progresado con una terapia previa con un régimen quimioterápico con platino y no son candidatos a tratamiento curativo con cirugía o radioterapia.

Los tumores POLEmut tienen un excelente pronóstico con recidivas excepcionales, por lo que se aconseja una des-escalación de su tratamiento. Además, datos preclínicos han mostrado que no son tumores radiosensibles. Ante la ausencia de datos sobre resultados de tratamientos en los estadios FIGO III/IV todavía no pueden darse recomendaciones y se aconseja el registro prospectivo de los mismos.

### 1.9. Preservación de la Fertilidad

Como ya hemos indicado el CE afecta también a mujeres premenopáusicas, plantándonos en algunos casos la posibilidad de

preservar la fertilidad. Entre un 5-6% de los CE, afectan a pacientes de 35 a 44 años y un 1,6% a pacientes entre los 20 y 34 años. Como ya hemos indicado, el tratamiento estándar implica la realización de una histerectomía y una doble salpingo-ooforectomía, con sus repercusiones negativas en calidad de vida y pérdida de la fertilidad.

El tratamiento de CE preservador de fertilidad es una opción para un grupo seleccionado de pacientes, con altas tasas de respuesta (66.7-79.7%), aunque posibilidad elevada de persistencia/recidiva (20-40%). Así, se considera que pueden ser candidatas pacientes seleccionadas con CE precoz, sin metástasis, teniendo en cuenta su potencial reproductivo.

Aunque actualmente se aconseja una gradación binaria del CE (*International Society of Gynecological Pathologists*) en el CE, en pacientes deseando preservar fertilidad sigue siendo necesario distinguir entre los grados 1 y 2.

Se da la circunstancia de que el acuerdo inter e intraobservador para distinguir entre hiperplasia con atipias y CE, así como el acuerdo del grado tumoral, es pobre, especialmente en muestras endometriales obtenidas por curetaje o biopsia aspirativa. Por este motivo, dada la precisión subóptima de la predicción del grado tumoral se aconseja una revisión por patólogo experto o 2ª opinión con revisión por más de un patólogo, para disminuir los riesgos asociados a la preservación uterina. El uso de marcadores por inmunohistoquímica como el PTEN, PAX2, ARID1A o  $\beta$ -Catenina para mejorar el acuerdo interobservador está actualmente en debate.

El tratamiento preservador de la fertilidad se admite actualmente y se encuentra dentro de las guías ESGO/ESHRE/ESGE (50), aunque se trata de un tratamiento no estándar, cuya indicación se dirige a pacientes

jóvenes con fuerte deseo gestacional, acepten riesgos y dispuestas a cumplir seguimiento intensivo.

La candidata ideal a una preservación fertilidad es una paciente con estadio FIGO IA sin infiltración miometrial y G1 (mayor posibilidad de respuesta a progestinas y probabilidad de enfermedad avanzada a futuro es baja).

El grado 2 es aceptado para algunos autores, pero presenta mayor riesgo de recaídas. Existen varios estudios publicados en pacientes con CE y estadio IA G2. Un estudio con 23 pacientes, con tratamiento mediante resección histeroscópica y progestinas, obtuvo 17 RC y recurrencias del 41.1% (51). Otro estudio con 5 pacientes tratado mediante tratamiento combinado con acetato medroxiprogesterona y DIU-LNG obtuvo 3 RC y 2 RP (52). Otro estudio con 4 pacientes con CE IA G2 y síndrome metabólico tratado mediante acetato de megestrol 160mgr/día y metformina 500 mgr/8h obtuvo  $\frac{3}{4}$  RC (1 de ellas recidivó y posteriormente nueva RC) (53). Otro estudio con 8 pacientes IA G2: obtuvo 7 RC, 3 de ellas recurrieron y se efectuó una 2ª línea de tratamiento preservador (54).

Precisa descartar IELV, histologías no endometrioides y enfermedad ovárica (0.3-8% lesiones sincrónicas) o extrauterina.

El diagnóstico debe ser realizado mediante biopsia endometrial dirigida por histeroscopia, ya que se correlaciona mejor con el resultado final del espécimen. Las biopsias ciegas (Pipelle, Vabra, Novak o D&C) no deberían ofrecerse, pueden obviar hasta un 10% de las lesiones endometriales, especialmente si son focales.

La evaluación de la infiltración miometrial debe ser realizada por un experto. Los datos de esta evaluación están extrapolados de la metodología y estadística para determinar la S y E en discriminar

infiltración mayor o menor del 50%. No existen datos para discriminar entre no infiltración miometrial vs infiltración miometrial. La Ecografía endovaginal tiene una S y E entre 75-84% vs RM con una S y E entre 82-90%.

El objetivo de este abordaje es demorar el tratamiento quirúrgico definitivo y la piedra angular de este tratamiento son las progestinas. Existe una ausencia de estudios aleatorizados que comparen diferentes tratamientos médicos. Los más usados son el acetato de medroxiprogesterona 400-600 mgr/día oral y el acetato de megestrol 160-320 mgr/día oral. La monoterapia oral se asocia a mayores recurrencias y efectos sistémicos adversos. Como alternativa se encuentra el dispositivo intrauterino de levonorgestrel (DIU-LNG) 52 mgr (eficacia no comparada con tratamiento oral). La combinación de DIU-LNG + Progestinas orales o Análogos GnRH se asocia a mayores remisiones y bajas recurrencias vs DIU-LNG aislado. El tratamiento combinado de resección histeroscópica seguida de progestinas oral/intrauterina o GnRHa parece un tratamiento alternativo efectivo: Permite el diagnóstico correcto de la infiltración miometrial, además permite una óptima citoreducción y facilita el efecto terapéutico de las progestinas.

La técnica terapéutica histeroscópica aconsejada es la técnica **“Three-step”** de Mazzon et al.(55), que consiste en:

1. Resección del Tumor
2. Resección Endometrio Adyacente (4-5 mm)
3. Resección Miometrio subyacente (3-4 mm)



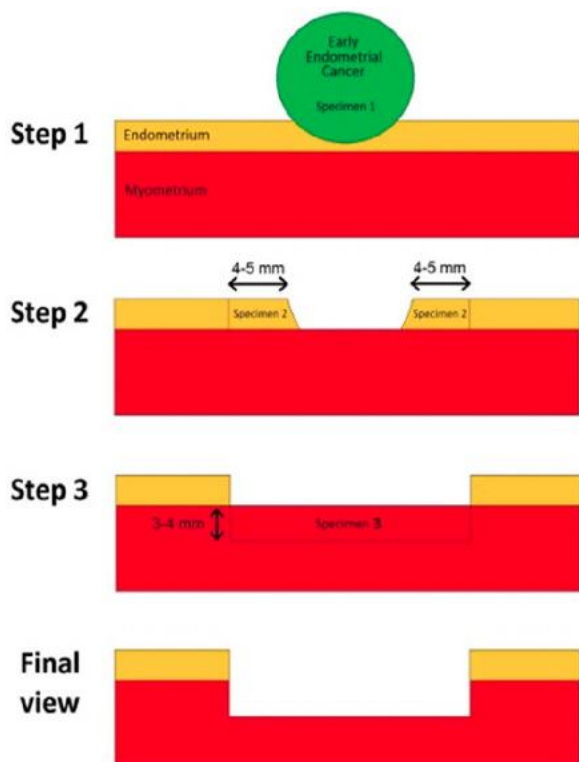


Figura 13. Representación esquemática de la técnica "Three steps" para resección histeroscópica del CE endometrioide. Extraído de Manzon et al. (55)

Algunos autores distinguen hiperplasia vs carcinoma a la hora de la radicalidad del manejo del tejido circundante, así como múltiples tomas biopsias y diferentes esquemas de tratamiento con progestinas posteriormente.

La duración del tratamiento no está definida con claridad, pero se estima entre 4-6 meses. La obesidad y resistencia insulínica pueden requerir tiempos más prolongados. Si no existe respuesta a los 6-12 meses se aconseja cirugía definitiva. La prolongación del tratamiento médico más allá de este periodo tiene una baja probabilidad de remisión (56). Se ha establecido un corte para RC en 15 meses.

El objetivo del tratamiento es obtener una RC, definida como biopsia negativa. Las respuestas globales se estiman en una RC del 75-79,4%, mediante tratamiento combinado histeroscopia/progestinas de un 90-95,3%. Con dosis altas de progestinas de un 76,3-77,7%. Con

progestinas + DIU-LNG de un 71,3-72,9%. Las respuestas parciales se dan en un 4,7-7%, no existiendo respuesta en un 17,2-20,9% de los casos.

Principio activo	Nombre comercial	Dosis/vía administración	Grado de recomendación
Acetato de megestrol	Borea® Maygace® Megefren®	160-320 mg/día por vía oral	Fuerte a favor
Acetato de medroxiprogesterona	Farlutal®	400-600 mg/día por vía oral	Fuerte a favor
DIU levonorgestrel	Mirena®	Libera 20 µg/día de LNG por un periodo mínimo de 5 años	Fuerte a favor
Análogos de la hormona liberadora de gonadotropina (aGnRH)	Triptorelina: Decapeptyl®	3,75 mg/mes inyección intramuscular	Baja
	Goserelina: Zoladex®	3,6 mg/mes inyección intramuscular	Baja
Inhibidores de la aromataasa	Letrozol: Femara® Loxifan®	2,5 mg/día por vía oral	Baja
	Anastrozol: Arimidex®	1 mg/día por vía oral	Baja
	Exemestano: Aromasil®	25 mg/día por vía oral	Baja
Otros progestágenos: Noretisterona, progesterona natural, hidroxiprogesterona, didrogesterona	Primolut-nor®, Utrogestán®, Progeffik®, Duphaston®	Vía oral (dosis variables)	No aplicable

*Tabla 6. Tratamientos médicos disponibles en el tratamiento preservador de la fertilidad del CE (57). Extraído de Oncoguía SEGO: Cáncer de Endometrio 2023 (57).*

En el seguimiento es preciso una monitorización estrecha para valorar la respuesta, realizando una biopsia endometrial cada 3-6 meses y siendo aconsejable una valoración histeroscópica. Para considerar éxito y aconsejar embarazo es preciso al menos 2 controles separados por 3 meses. Posteriormente se realizan controles con biopsia cada 3-6 meses hasta producirse un embarazo o bien realizar un tratamiento quirúrgico definitivo.

No se precisa retirada del DIU-LNG para realizar una biopsia y el estudio se completa con una exploración clínica y la realización de una ecografía endovaginal.

En el caso de presentarse una recurrencia puede hacerse un 2º intento.

En las pacientes respondedoras que deseen demorar fertilidad puede realizarse un tratamiento de mantenimiento y control cada 6 meses. Tras completar la descendencia debe completarse el tratamiento mediante una histerectomía (considerar preservar ovarios según edad y riesgo genético).

Pueden considerarse casos especiales para la preservación, como los CE IA G1 o G2 con mínima infiltración miometrial (previamente excluidos) a pesar de existir escasa evidencia al respecto. El tratamiento combinado mediante resección histeroscópica seguido de progestinas orales/intrauterinas o análogos GnRH parece factible y seguro en estas pacientes. El estatus positivo de receptor de estrógenos y de progesterona se asocia a un pronóstico favorable (Metaanálisis de *Zhang*) (58), pero su significado pronóstico no se acepta universalmente y permanece incierto.

Respecto a los factores predictores de respuesta en estas pacientes puede afirmarse que el tratamiento hormonal con progestinas tiene actualmente una RC del 66.7-79.7% y recidivas del 19-34%. Existe una necesidad de incorporar la biología molecular en una estratificación más precisa de riesgos en el manejo de estas pacientes. Todavía existen datos insuficientes que evalúen el estatus de los receptores hormonales, así como otras moléculas involucradas en la carcinogénesis: PTEN, ARID1A, L1CAM,  $\beta$ -Catenina...

El análisis mutacional de CTNNB (que codifica  $\beta$ -Catenina) y TP53 podría identificar un subgrupo con mayor riesgo de recidiva.

Aunque la clasificación molecular ProMisE que identifica los 4 subtipos moleculares con significación pronóstica puede realizarse en estas pacientes, no hay datos para su valor pronóstico en estas pacientes:

- **P53abn**: Tratamiento conservador probablemente NO sea

apropiado.

- **POLE-mut**: Tratamiento de elección todavía incierto.
- **MMRd**: Generalmente estadios avanzados y menos respuesta a progestinas, así como predictivo de recurrencias tras regresión inicial. Precisa descartar Sd.Lynch y consejo específico.

#### 1.10. Ganglio Centinela en el CE

La técnica del GC consiste en identificar el primer ganglio que drena un tumor y extirparlo para poder descartar la afectación y diseminación al resto de la cadena ganglionar por el cáncer. Esta técnica tiene un doble objetivo, evitar una linfadenectomía y sus secuelas, e identificar con precisión el ganglio que puede estar afecto, facilitando la posibilidad de un estudio histológico más exhaustivo (ultraestadiaje) y favoreciendo la detección de vías aberrantes. El GC puede ser uno o más si hay más de un canal linfático por el que drena el tumor. Esta técnica ha multiplicado por tres por la detección de metástasis (59).

Supone un cambio radical en el estudio de los ganglios linfáticos a extirpar, donde el máximo valor viene representado por la calidad del ganglio extirpado y no su cantidad.

Por tanto, la técnica del GC permite:

- **Mejor selección**: Permite localizar la 1ª estación de drenaje linfático y disminuir la morbilidad de la linfadenectomía.
- **Identificar vías aberrantes**: Permite ajustar los patrones anatómicos de la linfadenectomía, localizando ganglios positivos que se encuentran en localizaciones no estándar (cifrado en 5-15% en los cánceres de cérvix (60)).

- Estudiar mejor: Mejora la detección de enfermedad en el ganglio con mayores probabilidades de estar afecto. Permite realizar un estudio histológico más preciso mediante ultraestadiaje y así detectar enfermedad de bajo volumen.

La baja frecuencia de diseminación linfática en el CE y el alto número de linfadenectomías innecesarias precisa para el diagnóstico de enfermedad apoyan el uso de la técnica del GC en el CE. Es una cirugía precisa guiada por imagen, que incrementa nuestra capacidad de encontrar los ganglios más importantes a analizar.

La racionalidad de su uso se apoya en encontrar el equilibrio entre disminuir la morbilidad de un sobretratamiento al realizar una linfadenectomía de ganglios normales, sin enfermedad y la omisión de tratamiento de las pacientes con afectación ganglionar.

En contra de la realización de una linfadenectomía tendríamos la ausencia de beneficio en términos de supervivencia demostrada en los estudios ASTEC (41) y de Benedetti-Panici (42), el incremento de riesgo de complicaciones, sobre todo en pacientes obesas o con comorbilidades, las complicaciones linfáticas que se producen por dicho motivo, y el deterioro de la calidad de vida de las pacientes.

A favor de su realización encontramos la posibilidad del hallazgo de afectación ganglionar, la inexistencia de ningún criterio por separado que pueda excluir la posibilidad de metástasis, la dificultad en establecer de forma inequívoca el grado de infiltración miometrial y grado tumoral, la heterogeneidad intratumoral que condiciona resultados histológicos postoperatorios diferentes, la imposibilidad de un diagnóstico de IELV preoperatorio y la evidencia retrospectiva de un posible beneficio de la linfadenectomía en términos de supervivencia (43,61).

Hasta el consenso ESGO-ESTRO-ESP de diciembre 2020 la biopsia del ganglio centinela se consideraba experimental, ya que los estudios realizados con anterioridad demostraban un incremento en la detección de enfermedad de bajo volumen, sin estar clara todavía su relevancia, con un nivel de evidencia IV.

En este último consenso (7) el mapeo del GC se validó como una alternativa al estadiaje ganglionar. Para ello se apoyaron en diferentes estudios de cohortes prospectivos que demuestran una alta sensibilidad de la técnica para detectar metástasis ganglionar y un alto valor predictivo negativo, aplicando algoritmos precisos e incluyendo casos de alto riesgo (62–65). Algunos autores sugieren confirmar la presencia de tejido ganglionar en el GC extirpado (66).

En la actualidad hay suficiente evidencia de la precisión diagnóstica del GC, con una sensibilidad media del 96,5% para detectar metástasis ganglionares. Por ello se considera poco ético enrolar a pacientes para realizar linfadenectomías completas.

La biopsia del GC puede considerarse en pacientes de riesgo bajo/intermedio con el propósito de completar el estadiaje. Recordamos que un porcentaje de pacientes incluidas en este grupo de riesgo presentan afectación ganglionar (7,67,68). Esta maniobra puede omitirse si no existe infiltración miometrial. En este grupo NO se recomienda linfadenectomía sistemática, aprobado en las guías ESGO-ESTRO-ESP con nivel de evidencia II y grado de recomendación A (7).

En cambio, en las pacientes de riesgo alto-intermedio y alto debe realizarse una estadificación ganglionar, siendo la biopsia del GC una alternativa aceptable frente a la linfadenectomía sistemática para estadiaje ganglionar en estadios I/II con un nivel de evidencia III y un grado de recomendación B (7).

Estamos a la espera de 2 estudios prospectivos que aporten mayor evidencia en la técnica del GC en términos de supervivencia: El estudio SELECT (69), prospectivo de no inferioridad, y el estudio aleatorizado paralelo no enmascarado francés SENTIRAD (NCT02598219), con 2 brazos GC vs linfadenectomía, 240 pacientes planificados, morbilidad como objetivo 1º, y TD, tasa ganglios positivos, SLE, SG como objetivos 2º, arrojando datos además de L1CAM y proteómica.

#### 1.10.1 Trazadores

Para la identificación del GC se precisa de la inyección de trazadores que pueden utilizarse solos o en combinación.

En los ensayos clínicos, el ICG ha sido superior, con una tasa de detección bilateral del 95% (70). Los estudios COMBITEC (COMBined ICG and Technetium for SLN detection in Endometrial Cancer) (71) y el estudio FILM (72) trial han demostrado que la combinación de <sup>99m</sup>Tc no mejora la detección del GC en el CE y que el ICG detecta una mayor cantidad de GC frente al azul de isosulfan respectivamente.

El estudio COMBITEC (71) fue un estudio multicéntrico retrospectivo que incluyó a 180 pacientes, comparando un grupo ICG vs un grupo con 2 trazadores combinados ICG+<sup>99m</sup>Tc, demostrando similares tasas de detección (Detección del 92.8%, siendo del 94.6% en el grupo ICG vs 90.9% en el grupo ICG+<sup>99m</sup>Tc,  $p = .34$ ). , similar número de “ganglios vacíos” (ausencia de tejido ganglionar en la muestra enviada) y similar número de GC, con un tiempo quirúrgico mayor en el brazo ICG+<sup>99m</sup>Tc.

El estudio FILM (72) se diseñó como un estudio de no inferioridad realizando una aleatorización permutada entre un grupo donde se realizaba un mapeo linfático mediante el trazador ICG bajo visión NIR

seguida de un mapeo mediante azul de isosulfan con luz blanca y otro grupo donde se realizaba un mapeo mediante azul seguida de un mapeo mediante ICG, incluyendo a 180 pacientes, 90 en cada brazo. El ICG detectó más del doble de GC que el azul isosulfan con diferencias muy significativas, identificando ambos trazadores el mismo porcentaje de tejido nodal. Hay que tener en cuenta que este estudio fue financiado por NOVADAQ, empresa fabricante de las torres de laparoscopia con visión NIR más utilizadas en EE. UU. en esos años.

Trazador	Ventajas	Desventajas
Azul	Barato	Detección Baja
Tc	Localización preoperatoria (muy precisa con SPECT/TAC) Alta Tasa Detección	Caro Requiere Medicina Nuclear No comfortable para la paciente
ICG	Barato Trazador muy visual: cirugía guiada por imagen Comfortable Reproducible Alta Tasa Detección	Inyección intersticial off-label Requiere torre óptica Infrarrojos Captación progresiva por todos los ganglios de la cadena: Produce una linfografía
Hierro supermagnético oxidado	Localización prequirúrgica precisa (RM)	Validado en Mama. En investigación en Vulva
Carbon-dye	Muy barato. No alergénico.	Escasos estudios

*Tabla 7. Trazadores usados para detección de GC*

### 1.10.2 Estudio histológico del Ganglio Centinela

El número de ganglios a analizar condiciona el estudio anatómico-patológico. Cuando tenemos pocos ganglios podemos realizar un estudio más exhaustivo que permite identificar enfermedad microscópica y mejorar el umbral de detección de enfermedad ganglionar. Este proceso, denominado ultraestadiaje, implica un aumento del número de cortes por ganglio y la aplicación de inmunohistoquímica cuando no se detecta enfermedad ganglionar mediante técnicas convencionales de tinción con



hematoxilina y eosina. El ultraestadiaje permite incrementar el diagnóstico de positividad ganglionar en un 30-50%. Por tanto, la implementación de la técnica del GC necesita la colaboración de un equipo de anatomopatólogos para obtener buenos resultados (73).

En tumores G1-2 sin infiltración del miometrio, el riesgo de macro y micrometastasis es del 0%, con <1% de células tumorales aisladas (CTA), por lo que está desaconsejada la necesidad de hacer un ultraestadiaje. La necesidad de hacer ultraestadiaje en tumores G3 y sin infiltración endometrial está en controversia. Hay autores que han identificado una afectación ganglionar del 5% en tumores G3 sin infiltración, y del 10% para tumores serosos por lo que consideran adecuado el ultraestadiaje (74). Otros autores no encuentran más que un 0.8% de enfermedad de bajo volumen en las pacientes sin infiltración miometrial, incluyendo los tumores G3, por lo que descartan realizar ultraestadiaje (75). Sin embargo, aconsejan realizar ultraestadiaje ante cualquier infiltración miometrial, ya que aunque en su serie evidencian un incremento en la detección de enfermedad ganglionar de un 4.5% en el total de pacientes con CE, estas cifras se incrementan al 8% si consideramos exclusivamente las pacientes con infiltración miometrial (75). En el metaanálisis de *Cormier* se refleja un 5.6% de upstage y detección de enfermedad de bajo volumen gracias al ultraestadiaje (76).

Existen diferentes protocolos publicados para procesar un GC, desde el grosor de los fragmentos de tejido (desde 1 a 5 mms), el número de niveles (desde 0 hasta que no quede nada de tejido sobrante), la distancia entre los diferentes niveles (desde 40 hasta 1000  $\mu$ m) y el número de secciones por nivel (entre 1 a 5) sin que este procedimiento esté sistematizado hasta la fecha (77).

La detección de enfermedad de bajo volumen puede verse modificada según el procesamiento que se realice, alcanzando diagnósticos más

precisos al mejorar este y no desechar tejido nodal. Este hecho se demostró en cáncer de cérvix al centralizar la revisión anatomopatológica en el estudio SENTIX (78).

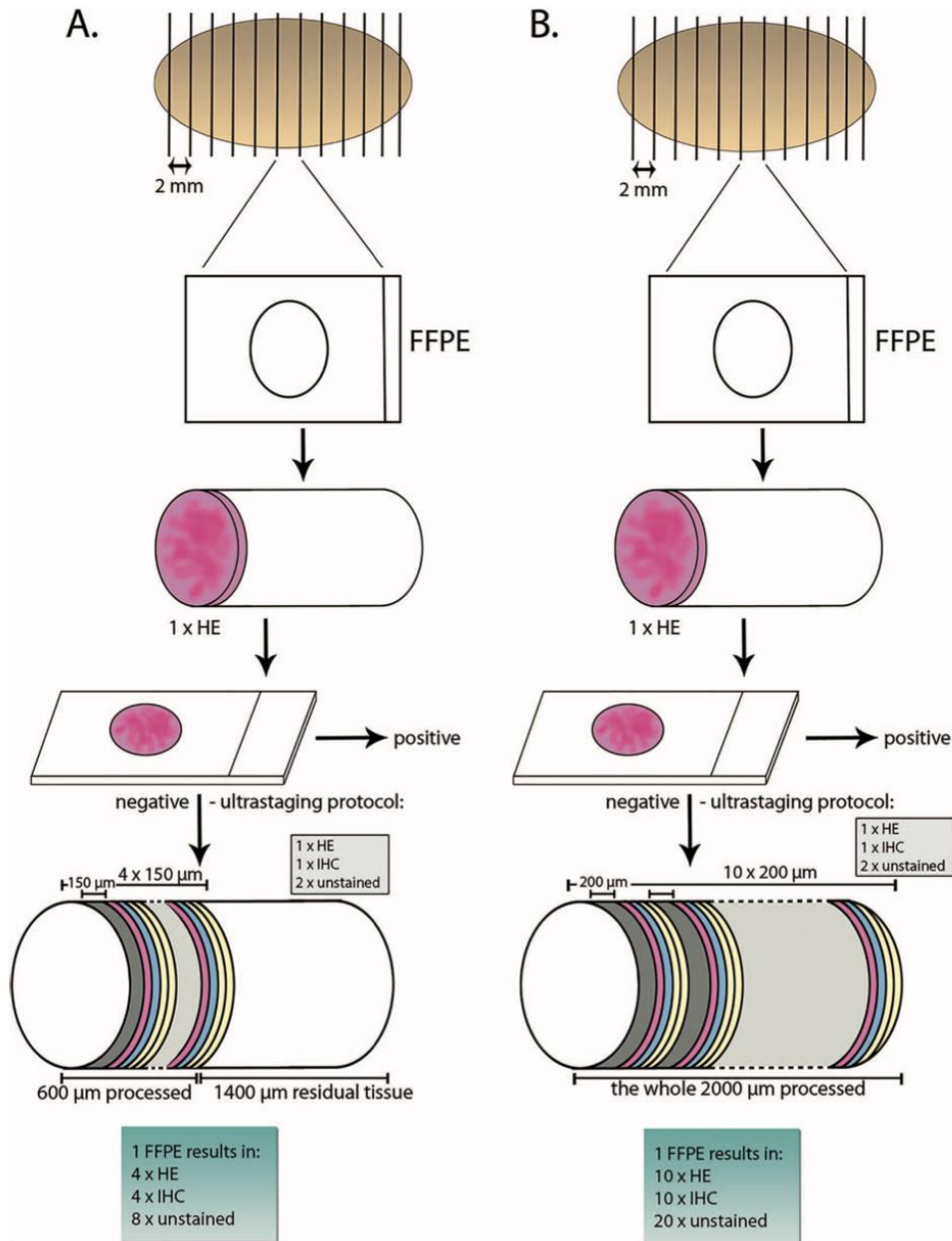


Figura 14. Procesamiento ganglionar. En ambos ejemplos se muestran cortes cada 2 mms. A) 2 niveles, con 4 cortes por nivel y distancia de 150 µm entre ellos. B) 10 niveles (sin desechar nada de tejido), con 4 cortes por nivel y distancia de 200 µm entre ellos. Extraído de Dundr. et al. (77).

### 1.10.3 Clasificación anatómica cadena ganglionar pélvica y paraaórtica

Los ganglios de la región pélvica se agrupan siguiendo la clasificación de Cuneo et Marcillé (79) en:

- Cadena Interna: ganglios localizados posteriormente a la vena iliaca externa.
- Cadena Media: ganglios situados entre la vena y la arteria iliaca externa
- Cadena Externa: ganglios laterales a la arteria iliaca externa, de menor relevancia clínica y mayor relevancia en morbilidad de extremidades inferiores.

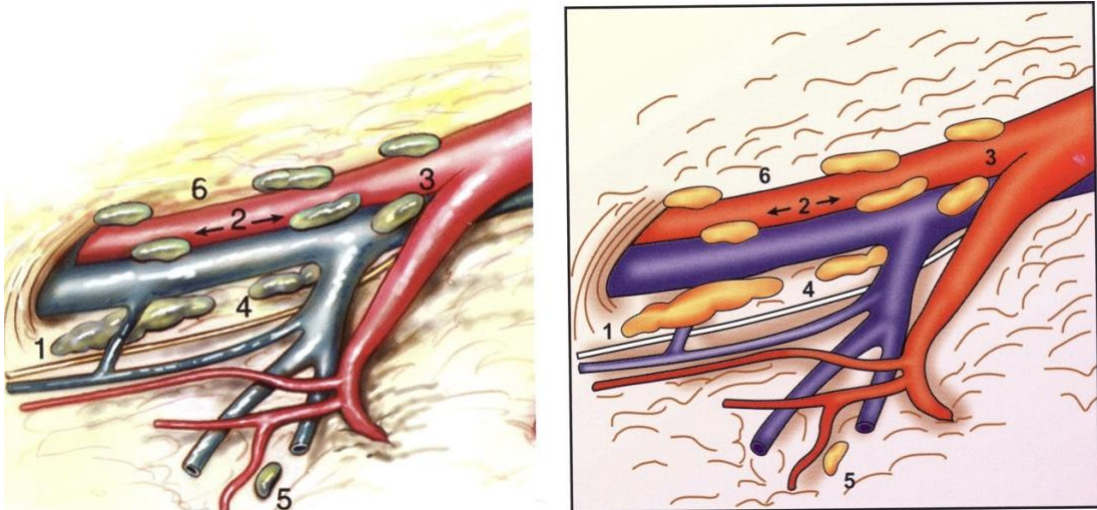
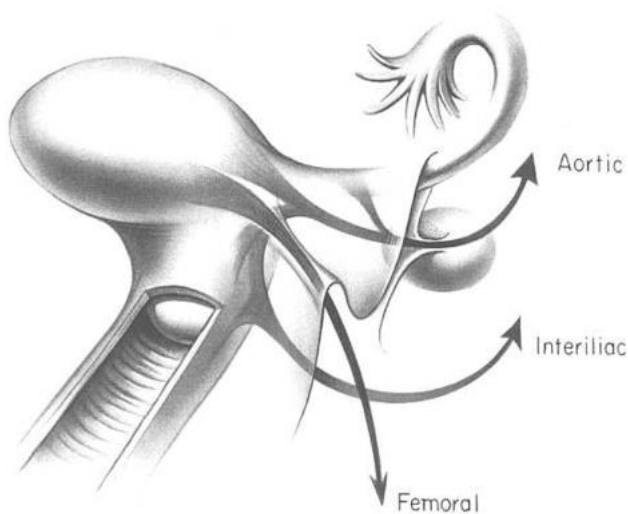


Figura 15. Clasificación ganglionar pélvica Cuneo et Marcillé (79).

Existen ganglios linfáticos que por su frecuente afectación metastásica y su disposición anatómica se describen por separado como el ganglio obturador proximal o ganglio de Leveuf et Godard (80), descrito en nuestra serie como ganglio interiliaco.

#### 1.10.4 Vías de diseminación linfática

Son varias las posibles vías de drenaje uterinas, por un lado, estarían las vías de drenaje parametriales a vasos iliacos; otra vía de drenaje se establece a nivel del infundíbulo-pélvico directa a región aórtica; y otra vía posible, aunque anecdótica sería la vía de drenaje a través del ligamento redondo a ganglios inguinales.



*Figura 16. Posibles vías de drenaje uterinas.*

Estudios anatómicos con punción cervical (60 pacientes) o punción fúndica/ligamento infundibular (30 pacientes) mediante la inyección de trazador fluorescente ICG y visión NIR han puesto en evidencia la existencia de flujo linfático dirigido cranealmente. Bien mediante una vía del infundíbulo-pélvico a ganglios aórticos supramesentéricos tras punción fúndica, o del ligamento infundíbulo-pélvico y de dos rutas parametriales tras inyección cervical (81):

- Vía Parametrial Alta (UPP: Upper Paracervical Pathway)
- Vía Parametrial Baja (LPP: Lower Paracervical Pathway)

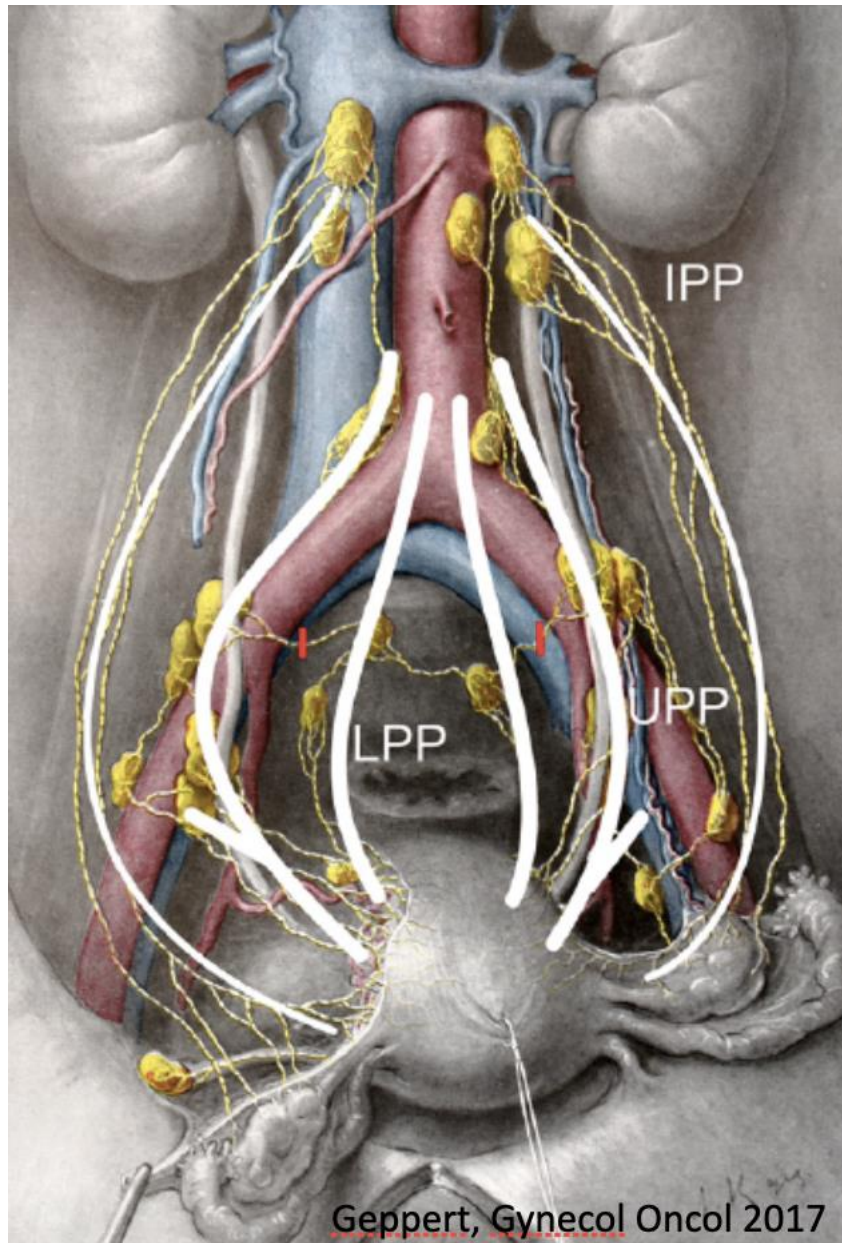


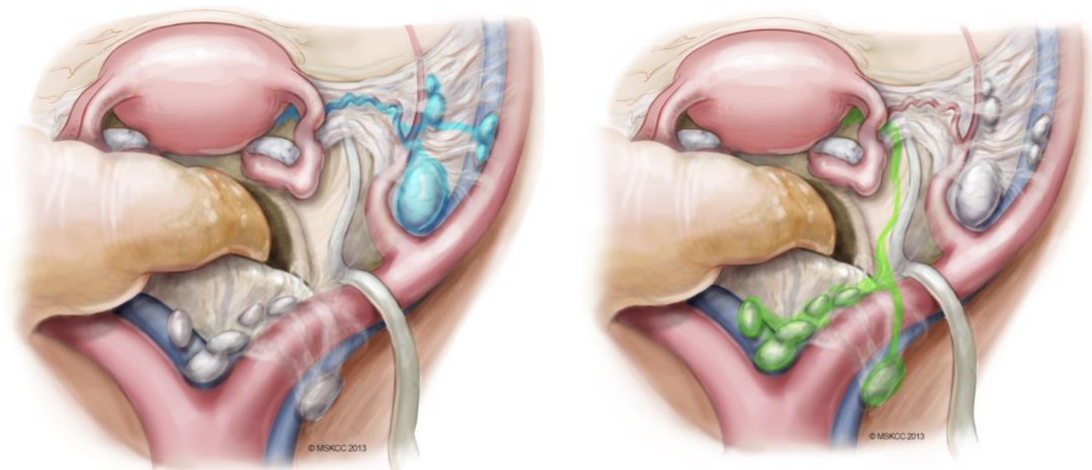
Figura 17. Vías de drenaje uterinas: Parametrial alta, parametrial baja e infundíbulo-pélvico (81):.

La inyección cervical tuvo mayor tasa de detección pélvica bilateral frente a la inyección fúndica (98% vs 80%,  $p=0,005$ ).

Sin duda alguna las vías de drenaje más frecuentes son las vías de drenaje parametrial, evidenciada tras inyección cervical de forma bilateral en un 30% de los casos frente a un 20% de los casos con la inyección

fúndica ( $p=0,6$ ), pero la fúndica, que se describe como de mayor dificultad y con fugas del trazador, evidenció la vía infundibular.

La vía parametrial alta cruza la arteria umbilical obliterada y se dirige a la región obturatriz, interiliaca e iliaca externa. Es la más frecuente. Resultó ser la vía de drenaje más rápida (1 minuto) sin llegar a detectarse metástasis aórticas aisladas. La vía parametrial baja sigue el trayecto del mesoureter dirigiéndose hacia iliaca interna, presacros y aórticos bajos. La inyección cervical raramente evidencia GC a nivel aórtico.



**Vía Parametrial ALTA**

**Vía Parametrial BAJA**

*Figura 18. Vías de drenaje parametrial alta y parametrial baja. Extraído de Abu-Rustum et al. Atlas of Procedures in Gynecologic Oncology 2013.*

#### 1.10.5 Técnica de inyección del trazador

En la mayoría de los tumores donde se hace técnica del ganglio centinela la inyección del trazador se realiza en el área peritumoral, como en el melanoma, la mama, o la vulva. En el endometrio es más complejo realizar una técnica peritumoral por lo que se han descrito diferentes técnicas alternativas, teniendo cada una de ellas sus propias ventajas e inconvenientes tal como se describe en la tabla 8.

Las primeras TD en CE fueron publicadas en 1996 por Burke et al., obteniendo cifras del 67% inyectando el trazador en serosa. Posteriormente se han ido publicando TD, realizando inyecciones en diferentes localizaciones (cérvix y corporales), profundidades, con distintos trazadores y diluciones.

Se han publicado diferentes localizaciones en busca de conseguir realizar una punción anatómicamente peritumoral o más focalizada a la ubicación del tumor, como la inyección guiada por ecografía **TUMIR** (*Transvaginal Ultrasound-guided Myometrial Injection of Radiotracer*), que consigue una TD del 90%, con una TD aórtica del 45.4% (88), o la inyección histeroscópica, que logra TD del 89.5% con una TD aórtica del 47% (92). En 2011 *Ballester* publicó sólidos datos en el estudio francés **Sentiendo** (93), con TD del 89% usando como trazadores Tc y colorante azul.

En el año 2015, Cormier et al. (76) publican la primera revisión sistemática intentando proponer una estandarización del procedimiento. Analizaron 60 estudios, de los cuales con sólo 17 incluían más de 30 pacientes. Obtuvieron TD entre el 62-100% para inyecciones cervicales, 73-95% para inyecciones corporales, siendo la detección pélvica bilateral muy variable, entre el 19 al 100%. Estas ascendieron a más del 80% cuando incluyeron estudios con una n superior a 100 pacientes.

La inyección cervical superficial y profunda es la técnica más sencilla y más utilizada por los diferentes autores (65,82), y actualmente es la recomendada en las guías de práctica clínica de la ESGO-ESTRO-ESP (7) . Esta inyección drena en las vías más relevantes en el CE, las vías parametriales, pero se asocia con bajas TD aórticas próximas al 0%, aunque autores como Barlin et al. (8), Ballester et al (83) y Holloway et al (84) logran mediante esta punción detecciones aórticas del 3%, 4% y 6% respectivamente (9). Otros estudios han alcanzado porcentajes mayores al realizar una inyección cervical con mayor profundidad. Mucke et al indican detecciones aórticas del 23% mediante inyección profunda en el cérvix (hasta la unión istmo-cervical) (85) y López de la Manzanara et al alcanzan detecciones aórticas del 7% realizando una inyección cervical con una profundidad de 3 cms. (86). La inyección más cercana al istmo uterino podría drenar por la vía infundibular como se evidencia en la serie de How et al (87).

Otros autores han realizado inyecciones en el cuerpo uterino vía histeroscópica, ecográficas (88,89) o subserosas (90), obteniendo TD aórticas superiores (88%, 34-45.4% y 92% respectivamente).



	<b>Método</b>	<b>Ventajas</b>	<b>Desventajas</b>
<b>Cérvix</b>		Mejores TD Proporciona mapeo parametrial Fácil de acceder Fácil de realizar Cérvix anatómicamente normal habitualmente	Muy baja detección aórtica-
<b>Peritumoral</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• TUMIR</li> </ul>		Mayor complejidad del procedimiento. Disconfort del paciente si se realiza previo a la cirugía.
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Histeroscópica</li> </ul>		
<b>Fúndica</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Subserosa</li> </ul>		Posible fuga del trazador a cavidad
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Transcervical</li> </ul>		
<b>Dual</b>	Cervical + Fúndica Transcervical	Novedad desarrollada por los autores y presentada en este TFG	

*Tabla 8. Localizaciones de inyección del trazador en la técnica del GC del CE*

La inyección corporal proporciona una mayor detección de GC paraaórticos (TD 39%) (9). La inyección cervical profunda a >3 cm también incrementa la detección aórtica comparada con la <2cm (17% vs 2%) (9,91).

La Cochrane publicó en 2021 un meta-análisis con los datos para TD mediante diferentes trazadores utilizados hasta la fecha. En el caso de la

técnica de inyección cervical con ICG las TD pélvicas oscilan desde el 88,7 al 96,2% (94).

#### 1.10.6 Metodología de búsqueda del Ganglio Centinela

Barlin, del grupo del Memorial Sloan Kettering Cancer Center (MSKCC) de Nueva York, describió la utilización de un algoritmo con el objetivo de minimizar la posibilidad de falsos negativos de la técnica (95). Siguiendo este algoritmo sus tasas de FN fueron tan sólo del 2%. Se especifica normas estrictas para evitar fallos del procedimiento. El concepto del GC sólo se aplica a ganglios de aspecto normal, teniendo cualquier ganglio sospechoso o enfermedad extrauterina prioridad sobre el mapeo. Además, en el caso de no identificar un GC es preciso realizar una linfadenectomía extraperitoneal ipsilateral.



Figura 19. Algoritmo Técnica GC en CE (modificado de Barlin (95))

En el metaanálisis de Cormier et al. comprueban como aplicando este

algoritmo se obtiene una S del 95% del procedimiento, con un valor predictivo negativo (VPN) del 99.2% y una tasa de FN del 5% (76). Este algoritmo fue incorporado en las guías NCCN en 2014 con el objetivo de disminuir los FN del procedimiento.

Aunque ya había autores que alentaban a la implementación de la técnica del GC en la práctica clínica, fue con la publicación del estudio multicéntrico FIRES (65), cuando se publicó en el Lancet Oncology una editorial al respecto (96).

El estudio FIRES es un estudio de cohortes prospectivo, multicéntrico, realizado de agosto 2012 a octubre 2015, que en total involucraba a 385 pacientes, 18 cirujanos y 10 centros. Aunque las cifras de TD no llamaban tanto la atención, representa el estudio más parecido hasta la fecha a lo que podía pasar en condiciones reales, ya que incluyó muchos centros y cirujanos. La TD fue del 86%, siendo el 12% de los GC positivos, con una TD pélvica bilateral del 52%, una S del 97,2% (IC 95% 85-100) y un VPN del 99,6% (95% IC 97,9-100). Tuvo una tasa de FN del 3% y se realizaron un total de 340 linfadenectomias pélvicas y 196 linfadenectomias aortocavas.

Se define al GC como el ganglio marcado con trazador yuxtaterino en cada vía, debiendo existir al menos un GC por cada vía principal.

Metodología:

- Buscar captación ICG por transiluminación, antes de abrir el peritoneo
- Abrir espacios avasculares en la pelvis preservando vasos linfáticos
- Reinyección ipsilateral si no drena ICG
- El GC se corresponde al ganglio más cercano al útero en cada ruta

Se han definido varios tipos de GC según el drenaje identificado por la fluorescencia ICG (97).

### **Ganglio Centinela**

<b>Tipo 1</b>	ICG positivo con vaso linfático aferente
<b>Tipo 2</b>	Vaso aferente drenando a ganglio ICG negativo en ausencia de ganglio ICG positivo en esa vía de drenaje
<b>Tipo 3</b>	Cualquier ganglio macroscópicamente sospechoso

*Tabla 9. Definición de tipos de Ganglio Centinela según captación de ICG (97).*

El grupo sueco de Pearsson aconseja realizar una evaluación de ambas vías de drenaje parametrial, abandonando la idea de que sólo exista un GC por cada lado. Propone un algoritmo simplificado de actuación (97) en caso de no detección de un GC en una hemipelvis. Basándose en que el 72% de los GC se encuentran localizados en las posiciones típicas de la vía parametrial alta (iliaca externa y región obturatriz), y que cuando existe un GC positivo, en el 94,6% de los casos se encuentra al menos un GC en esas posiciones, aconseja realizar una linfadenectomía selectiva de dichas áreas en caso de no detección en vez de una linfadenectomía completa.

#### 1.10.7 Curva de aprendizaje

La experiencia del cirujano es fundamental para obtener una buena sensibilidad de la técnica. La ESGO-ESTRO-ESP aconseja que se realice por equipos oncológicos entrenados y dedicados, ya que la TD de la técnica, y notablemente la TD pélvica bilateral, se incrementa de forma substancial (62). Tener una sensibilidad alta en el procedimiento aporta seguridad oncológica. Un centro con cirujanos entrenados y dedicados a la técnica obtiene unas muy altas tasas de detección pélvica bilateral,

mientras que los centros donde múltiples cirujanos realizan la técnica, estas cifras decaen (98). El estudio SHREC (62), con 5 cirujanos, obtuvo una TD pélvica bilateral del 95%, mientras que en el estudio SENTOR (63), con 14 cirujanos la TD fue del 77% y en el multicéntrico FIRES (99) de sólo un 52%.

	<b>SHREC</b>	<b>SENTOR</b>	<b>FIRES</b>
<b>TD Pélvica bilateral</b>	95%	77%	52%
<b>Ganglios en linfadenectomía:</b>	41	22	19
• <b>Pélvicos</b>	29	16	¿?
• <b>Paraórticos</b>	11	6	¿?

*Tabla 10. Curva de aprendizaje y tasas de detección.*

El número de procedimientos necesario para adquirir esa experiencia se ha estudiado en varias publicaciones retrospectivas (66,98,100). Para el grupo de Tucker, a partir de los 40 procedimientos es cuando se obtiene una meseta en la identificación bilateral del GC, y en que el material extirpado contenga tejido ganglionar y no sea un ganglio “vacío”. Con cada 10 casos adicionales se obtiene un incremento del 5% de las posibilidades de obtener detección bilateral y un 11% de que el GC extirpado contenga tejido ganglionar (66). Otros autores, observan un descenso de un 4.9% en las posibilidades de obtener un ganglio “vacío” (100) por cada procedimiento realizado, situando en 30 el número de procedimientos necesarios para estabilizar esa curva.

#### 1.10.8 Supervivencia Global y Supervivencia Libre de Enfermedad

A pesar de poder categorizar las metástasis en macro, micrometástasis y CTA, todavía está en estudio el impacto pronóstico de cada una de las

categorías de la enfermedad de bajo volumen y su repercusión en la necesidad de tratamiento adyuvante.

En una serie retrospectiva (101) de 844 pacientes con 23 pacientes con CTA y 21 con micrometastasis, que fueron tratadas con quimioterapia en un 83% y 21% respectivamente, no se encontró ninguna diferencia frente a pacientes con ganglios negativos en SLE a 3 años (86% y 86% vs 90%). Actualmente la presencia de CTA no cambia el estadio FIGO, pero debe reflejarse como pN0 (i+), y la presencia de micrometástasis se clasifica como estadio IIIC.

#### 1.10.9 Ganglio Centinela y Neoplasia Endometrial Intraepitelial

Tema aparte merece el valor del GC en la neoplasia endometrial intraepitelial (EIN). Existe un riesgo del 30-40% de diagnosticar un CE cuando se realiza una histerectomía por motivo de un EIN (102,103). La mayoría de estos casos son casos de bajo riesgo y estadios precoces, sin embargo, en torno a un 10% de estos casos serían de alto riesgo que precisarían realizar una evaluación ganglionar (102,104,105). En estos casos no sería posible realizar la técnica del GC en un segundo tiempo y precisarían de una linfadenectomía para evaluar correctamente la posible afectación ganglionar.

Es muy controvertido el uso de los algoritmos para detección de GC en esta población, y es motivo de investigación actualmente. Se ha descrito un incremento de 17.5 veces el uso de la técnica del GC en estas pacientes entre los años 2012 a 2018 (106).

Se ha intentado identificar qué pacientes con EIN podrían beneficiarse más, del uso de la técnica del GC identificando al grosor de la línea endometrial, como un posible marcador preoperatorio de CE en esta

población. Una LE  $\geq$  20 mm presenta un RR de 2,0 (IC 95% 1,3 a 2,9) de encontrar un CE en el estudio histológico definitivo, según un estudio retrospectivo realizado entre 2010 y 2020 en 378 pacientes con EIN, donde se encontró una incidencia del 27% de CE en el estudio histológico definitivo (107). Pero esta línea de corte permitía seleccionar sólo a  $\frac{1}{4}$  de los casos con CE. Con un umbral de corte de 15 mm diagnosticamos la mitad de los CE, pero los autores son capaces de seleccionar  $\frac{2}{3}$  de los casos CE con criterios Mayo de alto riesgo (RR 2,5 IC 95% 1,2 a 5,2), permitiendo seleccionar mejor un grupo que pudiera beneficiarse de la realización de la técnica del GC. Con este umbral se selecciona un 32% del total de la población y se pierden tan sólo 8 pacientes con criterios Mayo de alto riesgo (2,6% de la muestra) y ofrece un 17% de probabilidades de encontrar un paciente “en riesgo”. Otros umbrales como el propuesto por Vetter et al.(108) detectan mayor porcentaje de pacientes de alto riesgo a costa de una mayor proporción de falsos negativos. Lo cierto es que, aunque la cifra de CE en diagnóstico postoperatorio es alta, la mayoría de éstos son tumores endometrioides, de bajo grado, con infiltración menor del 50%. Aunque autores como Matanes et al. (109), encuentran y aconsejan la realización de la técnica del GC, dado su escaso incremento de costes y baja morbilidad, para un correcto estadiaje de todos los casos. Otros autores como Vieira-Serna et al. (110) en su revisión sistemática y metaanálisis, solo encontraron un 2% de GC en esta situación, sugiriendo que la técnica del GC no es necesaria en estas pacientes.

En un futuro, la inclusión de características moleculares en la biopsia preoperatoria podría aportar información a la hora de redefinir un algoritmo de actuación en estas pacientes.

# HIPOTESIS Y OBJETIVOS



## 2. HIPOTESIS Y OBJETIVOS

### 2.1. HIPOTESIS

Este estudio se ha planteado teniendo en cuenta una hipótesis conceptual a partir de la cual se han desarrollado varias hipótesis operativas. Los objetivos que se pretenden alcanzar se han establecido considerando estas hipótesis.

#### 2.1.1. Hipótesis Conceptual

El área ganglionar aórtica, donde desembocan las vías aferentes linfáticas que discurren por los canales del infundíbulo-pélvico son subsidiarias de afectación metastásica por el cáncer de endometrio. Estas vías de drenaje no son evaluadas actualmente en la mayoría de los protocolos de determinación del ganglio centinela en el CE. Nuestra hipótesis es que la suma de la detección del GC aórtico a las clásicas vías de drenaje pélvico parametriales alta y baja, puede favorecer la identificación de metástasis ganglionares que permanecerían ocultas de otro modo, aumentando con ello las posibilidades de realizar un tratamiento adecuado.

#### 2.1.2. Hipótesis operativas

- Las tasas de detección del GC en las áreas pélvicas con técnicas clásicas de inyección cervical e ICG oscilan entre el 88,7% y el 96,2%. Esperamos que la TD mediante inyección dual cervical y fúndica transcervical sea comparable a las técnicas previamente descritas.

- Las tasas de detección del GC en el área aórtica son muy variables y dependen fundamentalmente de si se realiza o no una búsqueda activa. Esperamos que con la técnica de inyección dual seamos capaces de detectar el GC en el área aórtica y exista un ligero incremento en TD global a expensas de detección aórtica aislada.
- El rendimiento de la prueba diagnóstica con las técnicas de inyección cervical clásicas tiene una sensibilidad que oscila entre el 86,5% y el 95,1% y un VPN que oscila entre el 97,5% y el 100%. Esperamos que los valores para la técnica de inyección dual sean comparables a los descritos y mejoren progresivamente con la experiencia del equipo quirúrgico
- Un número importante de pacientes con CE y afectación ganglionar presentan metástasis en el territorio aórtico. El porcentaje de enfermedad aislada a este nivel es superior al 10%. Este hecho resalta la importancia de la exploración del área aórtica durante la cirugía de estadiaje. Esperamos que con la técnica de inyección dual seamos capaces de detectar el GC en el área aórtica y exista un ligero incremento de metástasis ganglionar a expensas de detección aórtica aislada, tanto en pacientes con bajo riesgo preoperatorio como en aquellas con riesgo alto.
- La supervivencia global en pacientes con CE está influenciada por las características propias del tumor y el tratamiento indicado. Esperamos que la supervivencia global sea inferior en los tumores de alto riesgo preoperatorio.
- La localización del ganglio centinela pélvico se sitúa de forma preferente a nivel obturador e iliaco externo. Esperamos confirmar este hecho con la técnica de inyección dual.

- La localización del ganglio centinela aórtico se sitúa de forma preferente a nivel supramesentérico. Esperamos confirmar este hecho con la técnica de inyección dual.
- La técnica de inyección dual transcervical y fúndica transcervical y la posterior búsqueda del GC son procedimientos sencillos. Esperamos que los resultados de la aplicación de dichos procedimientos sean similares para distintos cirujanos.
- La vía de abordaje empleada en la detección del GC aórtico puede ser transperitoneal o extraperitoneal. Esperamos que la vía de abordaje utilizada no influya en la tasa de detección ganglionar a este nivel.
- Las pacientes con CE de bajo riesgo que precisan reestadiaje ganglionar en un segundo tiempo, son subsidiarias de mayores complicaciones. Esperamos encontrar un incremento en la morbilidad tras la cirugía de reestadiaje, especialmente en las pacientes que fueron sometidas a biopsia del GC en la primera cirugía.

## 2.2. OBJETIVOS

### 2.2.1. Objetivo general

El objetivo general de este estudio es evaluar el impacto de la técnica de búsqueda selectiva del GC con inyección dual cervical y fúndica transcervical en la detección de enfermedad ganglionar macro y microscópica tanto a nivel pélvico como a nivel aórtico y su repercusión en la supervivencia.

Este objetivo se aborda a lo largo de las diferentes publicaciones incluidas en esta Tesis Doctoral.

La descripción de la técnica se recoge en el artículo “Maximizing sentinel lymph node detection: aortic sentinel lymph node detection on endometrial cancer”.

### 2.2.2. Objetivos específicos

- Analizar la tasa de detección del GC mediante la técnica de inyección dual cervical y fúndica transcervical a nivel pélvico, pélvico bilateral, y aórtico.
- Calcular el incremento en la tasa de detección global del GC mediante la técnica de inyección dual cervical y fúndica transcervical
- Evaluar el rendimiento de la prueba diagnóstica mediante el VPN, S, especificidad (E) y falsos negativos (FN) en diferentes etapas de estudio.

- Analizar la existencia de diseminación ganglionar aórtica aislada tanto en pacientes con CE de bajo riesgo preoperatorio como en pacientes de riesgo alto.
- Describir la supervivencia global de las pacientes incluidas en el estudio en función de sus características.
- Identificar la localización preferente del ganglio centinela tanto a nivel pélvico como a nivel aórtico

Estos objetivos se abordan con datos preliminares en el artículo “Sentinel node biopsy in endometrial cancer with dual cervical and fundal ICG injection”, se realiza un análisis intermedio en el artículo “Maximizing sentinel node detection in endometrial cancer with dual cervical and transcervical fundal ICG injection: 5-year single center prospective study.” y se alcanza con datos definitivos, donde además se incluyen los datos referentes a la supervivencia global, en el artículo titulado “Aortic sentinel node detection in endometrial cancer: 6-year prospective study”.

- Evaluar la reproductibilidad del método de detección del GC entre diferentes cirujanos. Este objetivo se aborda en la publicación “Reproducibility of sentinel node detection in endometrial cancer by dual fundic and cervical injection of ICG”.
- Analizar las diferencias en TD pélvica y aórtica en función del abordaje quirúrgico realizado transperitoneal o extraperitoneal. Este objetivo se aborda en la publicación “Transperitoneal vs. extraperitoneal approach for aortic sentinel node detection in endometrial cancer”.
- Evaluar el incremento de morbilidad de las pacientes sometidas a reestadiaje ganglionar tras biopsia del GC. Objetivo abordado en la publicación “Impact of restaging lymphadenectomy after sentinel node biopsy on endometrial cancer”.



# MATERIAL Y MÉTODOS

### 3. MATERIAL Y MÉTODOS

#### 3.1 Diseño del estudio

Se ha diseñado un estudio de cohortes prospectivo que comenzó en junio de 2014 y se reclutaron pacientes hasta diciembre de 2020. Dicho estudio de intervención fue aprobado por el Comité Ético de Investigación del Área Sanitaria de Gipuzkoa (RRS-ECG-2014) titulado “Evaluación de la biopsia del ganglio centinela aórtico para el manejo del cáncer de endometrio”. Las pacientes que aceptaron participar firmaron el consentimiento informado para dicho proceso.

Los datos obtenidos en esta cohorte de pacientes fueron analizados para cumplir los objetivos del estudio principal. Además, fueron utilizados para realizar estudios post-hoc de reproductibilidad y de vías de abordaje quirúrgico, así como comparativos con mujeres operadas durante el mismo periodo de tiempo por CE y sometidas a re-estadificación ganglionar quirúrgica por upstage tras diagnóstico histológico definitivo.

#### 3.2 Población de estudio

Se incluyeron todas las pacientes con indicación de cirugía laparoscópica tras el diagnóstico confirmado por biopsia de un CE y con sospecha preoperatoria de estadio precoz (I-II) basado en pruebas de imagen, que dieron su consentimiento para participar en el estudio.

Criterios de Exclusión:

- Edad >85 años



- IMC >45
- Criterios de Fragilidad o comorbilidades
- Alergia al Iodo
- Negativa a consentimiento de transfusión

### 3.3 Evaluación preoperatoria y técnica quirúrgica

#### 3.3.1 Protocolo específico para grupos de riesgo

El estudio preoperatorio incluyó la realización de una ecografía vaginal (o rectal en su defecto) de alta resolución y una resonancia magnética nuclear (RM) para la valoración de infiltración miometrial y enfermedad ganglionar. Los pacientes se dividieron en 2 grupos según los resultados de la biopsia y de la resonancia magnética preoperatoria.

El grupo de bajo riesgo lo forman pacientes con grado histológico 1-2 (bajo grado) e infiltración miometrial <50% evaluado por RM. Estas pacientes fueron sometidas a la técnica del GC pélvico y aórtico seguidas de una histerectomía total simple extrafascial laparoscópica + doble salpingooforectomía, con estudio intraoperatorio de la infiltración miometrial y subsecuente linfadenectomía pélvica y aórtica si dicha infiltración era =>50% condicionando un upstage de la valoración preoperatoria.

Las pacientes catalogadas como alto riesgo fueron aquellas con una sospecha de infiltración miometrial =>50% evaluada por RM preoperatoria, alto grado histológico o tumores tipo II de la clasificación de Kurman (Seroso, células claras, carcinosarcoma, indiferenciado), correspondiéndose con los tumores de riesgo intermedio y alto de la clasificación ESMO-ESGO-ESTRO (111).

A estas pacientes se les realizó sistemáticamente una linfadenectomía pélvica y aórtica, además de la técnica de GC pélvico y aórtico, y de la histerectomía total simple y doble salpingooforectomía laparoscópica. Además, en el caso de tumores con histología desfavorable, se realizaron biopsias peritoneales y, en el caso de tumores serosos o carcinosarcomas, una omentectomía inframesocólica laparoscópica.

En todos los casos se procedió a la inyección del trazador tras haber realizado un lavado para citología o aspirado de lavado ascítico si lo hubiera, y sellado de ambas trompas por acceso laparoscópico transperitoneal.

En los tumores de bajo riesgo se efectuó primero un acceso transperitoneal a la región aortocava. Se abordó el espacio correspondiente movilizándolo las asas intestinales para acceder a la raíz del mesenterio, y favorecer la exéresis del GC. Inmediatamente después se realizó la búsqueda del GC pélvico y tras ello la histerectomía total simple extrafascial y doble anexectomía. Se utilizaron los trocares convencionales habituales en una histerectomía laparoscópica. Un trocar de 10-12 mms supraumbilical y 3 trocares de 5 mms en fosa iliaca izda y derecha, y línea media. En ocasiones se utilizó un trocar de 10 mms en línea media sustituyendo el de 5 mms.

En los tumores de alto riesgo se realizó una disección extraperitoneal según técnica de Dargent et al.(112) hasta vena renal izquierda, localizando el GC aórtico, posteriormente se completó la cirugía a este nivel con una linfadenectomía aorto-cava. Tras este tiempo quirúrgico se procedió, mediante abordaje transperitoneal, a la búsqueda del GC pélvico de forma bilateral y posterior linfadenectomía pélvica, histerectomía total simple extrafascial y doble anexectomía. En los casos en que estuviera indicado, se realizaba además una omentectomía inframesocólica y toma de biopsias peritoneales.

### 3.3.2 Técnica de inyección

La técnica de inyección dual fúndica transcervical y cervical superficial y profunda con verde de indocianina (ICG) se realizó tras la recogida de lavado peritoneal para citología y sellado de ambas trompas mediante energía bipolar. Para ello, se precisa de la exposición del cérvix con valvas de Sim, tracción del labio anterior mediante Pinzas de Pozzi y dilatación del canal endocervical en caso de ser necesario hasta permitir el paso de un dilatador de Hegar del número 5 o 6.

Para la punción directa en fundus uterino se utilizó una aguja de punción folicular (*Labotect GMBH, Gottingen, Germany ref 14118*) protegida en su funda recortada previamente para permitir la salida de la punta. A la funda se le da la vuelta para que la superficie recortada de la misma en ningún caso pueda lesionar el canal endocervical. El paso de la aguja se realiza protegida en todo momento y la punta de la aguja solo sale escasos milímetros de esta protección en el momento de la inyección en el fundus.

La inyección fúndica fue seguida de una inyección convencional superficial (escasos 2 a 3 milímetros) y profunda en el cérvix (entre 1-1.5 cms aproximadamente).

Se inyectaron 2 ml de ICG en el fundus de una dilución de una ampolla de 25 mgr ICG en 10 ml de agua estéril y 1 mL con una aguja 18G superficial y profundo a las 3 y a las 9 horas del cérvix. En total se inyectaron 6 mL de la dilución de ICG.

El proceso de inyección se monitorizó por laparoscopia en la mayoría de los casos (salvo obesidad) controlando la no perforación de la serosa uterina con la aguja de inyección. No se precisó ningún tiempo de espera

para iniciar la búsqueda del GC aórtico, iniciándose tras la inyección sin demora.



Figura 20. Dilatadores de Hegar, Jeringuilla con trazador y aguja de punción

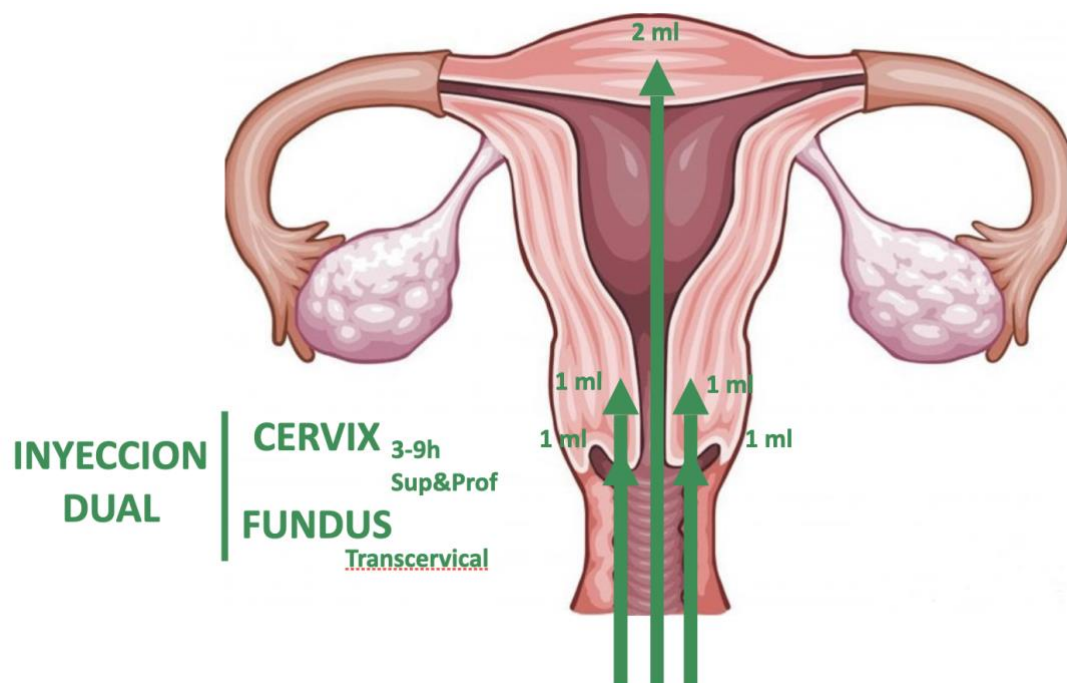


Figura 21. Inyección dual cervical y fúndica transcervical.

A los pocos segundos de la inyección fúndica del trazador puede

apreciarse su difusión en el monitor de la torre de endoscopia gracias a la superposición de imágenes luz blanca + ICG.



*Figura 22. Imagen superpuesta luz blanca + información NIR/ICG tras inyección fúndica transcervical.*

### 3.3.3 Sistemática en la búsqueda del GC

La búsqueda del GC comenzó en todos los casos por el área aórtica, bien mediante acceso extraperitoneal o transperitoneal, y se completó posteriormente una linfadenectomía aórtica en el caso de corresponderse a tumores de alto riesgo. Como ya hemos indicado, el abordaje habitual en casos de CE de alto riesgo fue extraperitoneal. Sin embargo, en los casos de bajo riesgo efectuamos siempre un abordaje transperitoneal, ya que el extraperitoneal hubiera supuesto la colocación de trocares adicionales y mayor disección que la paciente no precisaría si no fuera a realizarse la técnica del GC.

Posteriormente se realizó la búsqueda del GC pélvico mediante

fluorescencia por transiluminación. En los casos de no visualización, accedimos al retroperitoneo sobre esta área, o sobre vasos iliacos/triángulo infundíbulo-redondo-psoas. Buscamos la fluorescencia del trazador disecando el tejido areolar sobre vasos iliacos y fosa paravesical lateral, con el objetivo de identificar el ganglio más proximal a la vía de drenaje correspondiente. Realizamos una disección caudal hasta identificar los canales aferentes de drenaje y el primer ganglio de la cadena. Es importante no extirpar el primer ganglio con fluorescencia que identificamos, sino realizar una búsqueda de los canales aferentes que le llegan para identificar si efectivamente es o no el primer ganglio de la cadena ganglionar. Para ello realizaremos una disección posterior de la misma en dirección caudal (hacia el cervix) siguiendo los canales linfáticos aferentes hasta la búsqueda y confirmación de ese primer ganglio de drenaje ganglionar. Es muy importante seguir los canales y tener presente el concepto del GC y no de extirpar lo que más “brilla” o primero veamos “brillar” en nuestro monitor. En caso de existir varios canales de drenaje o varios posibles GC éstos se extirparon señalando su localización. Cualquier otro ganglio sospechoso fue extirpado de forma selectiva y correctamente identificado. Cuando no se detectó el GC en una hemipelvis, realizamos una búsqueda exhaustiva en el territorio de la fosa pararectal lateral buscando la vía parametrial baja. En los casos que persistimos sin detección, realizamos una reinyección del trazador en el cuello uterino siguiendo la recomendación de Capozzi et al. (82).

Comenzamos la búsqueda pélvica por el ganglio visualizado más proximal a la vía de drenaje correspondiente. Es importante no extirpar el primer ganglio con fluorescencia que identificamos, sino realizar una búsqueda de los canales aferentes que le llegan para identificar si efectivamente es o no el primer ganglio de la cadena ganglionar. Para ello realizaremos una disección posterior de la misma en dirección caudal

(hacia el cervix) siguiendo los canales linfáticos aferentes hasta la búsqueda y confirmación de ese primer ganglio de drenaje ganglionar. Es muy importante seguir los canales y tener presente el concepto del GC y no de extirpar lo que más “brilla” o primero veamos “brillar” en nuestro monitor.

#### 3.3.4 Clasificación ganglionar

Los GC pélvicos se clasificaron por localización anatómica en iliacos, iliacos externos, interiliacos, obturadores y pararectales izquierdos o derechos, así como presacros.

Los GC aórticos se clasificaron como lateroaórticos, preaórticos, interaorto-cavos, precavos y laterocavos supramesentéricos o inframesentéricos.

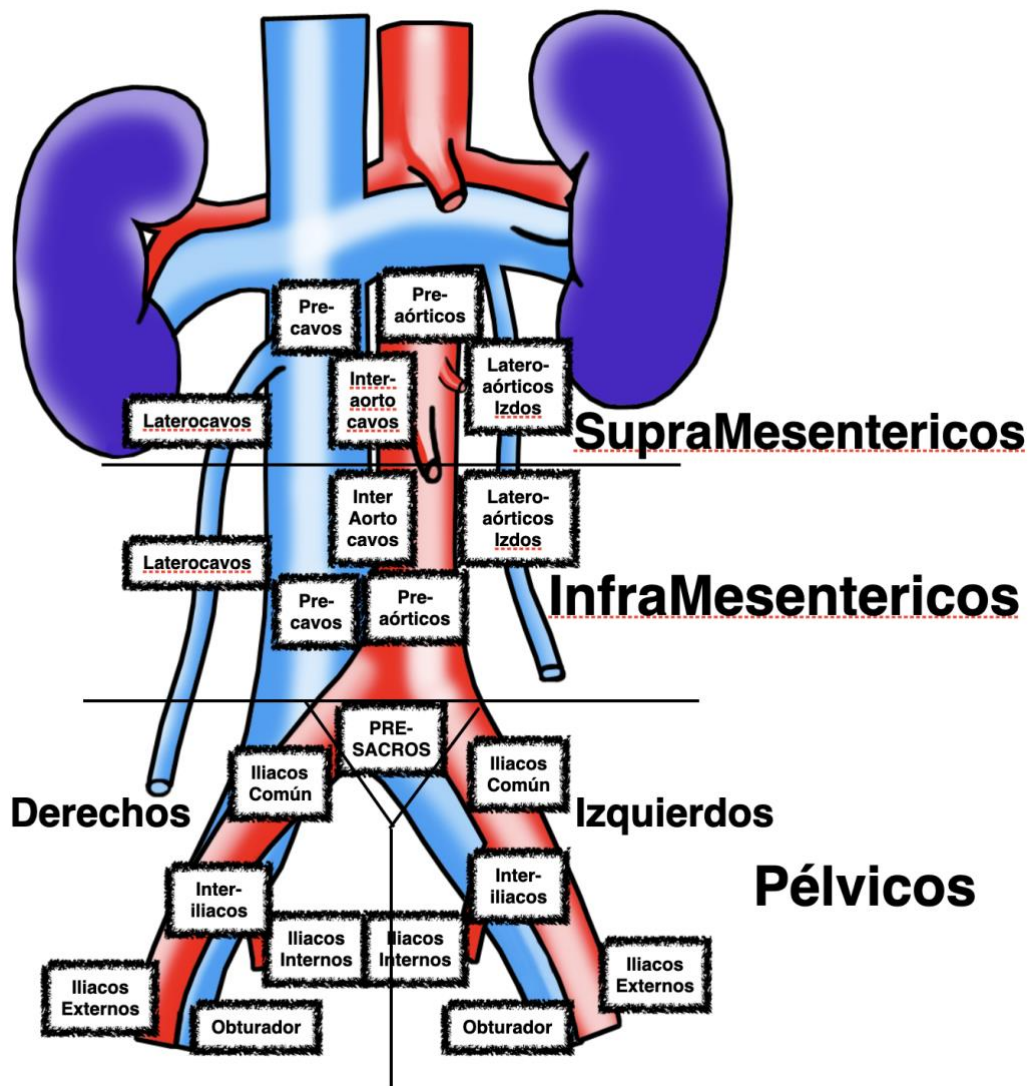


Figura 23. Descripción definiciones localización del Ganglio Centinela

### 3.3.5 Estudio de las muestras

Todas las biopsias fueron procesadas por el departamento de anatomía patológica de manera convencional. Las biopsias que resultaron negativas para el estudio convencional con hematoxilina y eosina (H/E) fueron evaluadas mediante ultraestadiaje para detección de enfermedad de bajo volumen.



Las micrometástasis fueron definidas como racimos de células tumorales entre 0.2 y 2 mm. Las células tumorales aisladas (CTA) como células aisladas o racimos de menos de 0.2 mm de diámetro.

El ultraestadiaje se realizó a 3 niveles a 100 y 200 micrometros con H/E y citoqueratinas AE1/AE3/PCK26 (*Roche Diagnostics, Indianapolis, IN*).

### 3.4 Variables estudiadas

#### 3.4.1 Variables dependientes/Medidas de resultado:

- Tasa de Detección Global: Fracción de pacientes con resultado de al menos un GC en alguna de las áreas aórtica, pélvica izquierda o derecha.
- Tasa de Detección Aórtica: Fracción de pacientes con resultado de al menos un GC en el área aórtica.
- Tasa de Detección Aórtica Aislada: Fracción de pacientes con resultado de al menos un GC en el área aórtica siendo la TD Pélvica negativa.
- Detección Aórtica: Variable categórica binaria que recoge si ha existido detección de GC en el área aórtica o no.
- Detección Aórtica aislada: Variable categórica binaria que recoge si ha existido detección de GC en el área aórtica siempre que no haya existido detección en ninguna de las áreas pélvicas.
- Tasa de Detección Pélvica: Fracción de pacientes con resultado de al menos un GC en alguna de las dos hemipelvis.
- Detección Pélvica Izda.: Variable categórica binaria que recoge si ha existido detección de GC en el área pélvica izquierda.
- Detección Pélvica Dcha.: Variable categórica binaria que recoge si ha existido detección de GC en el área pélvica dcha.

- Tasa de Detección Pélvica Bilateral: Fracción de pacientes con resultado de al menos un GC en ambas hemipelvis.
- Detección Pélvica Bilateral: Variable categórica binaria que recoge si ha existido detección de GC en ambas áreas pélvicas izda. y dcha.
- Exitus Si/No: Variable categórica binaria que recoge si la paciente está viva o ha fallecido.
- Tiempo de éxitus: Variable cuantitativa que recoge el tiempo transcurrido en días desde fecha de cirugía hasta fecha de fallecimiento.
- Recidiva Si/No: Variable categórica binaria que recoge si la paciente ha sufrido una recidiva de su enfermedad
- Tiempo de Recidiva: Variable cuantitativa que recoge el tiempo transcurrido en días desde fecha de cirugía hasta fecha de diagnóstico de la recidiva.
- Número de ganglios pélvicos izquierdos. extraídos por paciente: Variable cuantitativa que recoge en número total de ganglios linfáticos extraídos en la linfadenectomía pélvica izda.
- Número de ganglios pélvicos derechos. extraídos por paciente: Variable cuantitativa que recoge en número total de ganglios linfáticos extraídos en la linfadenectomía pélvica dcha.
- Número de ganglios pélvicos extraídos por paciente: Variable cuantitativa que recoge en número total de ganglios linfáticos extraídos en la linfadenectomía pélvica izda. y dcha.
- Número de ganglios aórticos extraídos por paciente: Variable cuantitativa que recoge en número total de ganglios linfáticos extraídos en la linfadenectomía aórtica.
- Número de ganglios pélvicos izquierdos. positivos extraídos por paciente: Variable cuantitativa que recoge en número total de ganglios

linfáticos con afectación metastásica extraídos en la linfadenectomía pélvica izda.

- Número de ganglios pélvicos derechos. positivos extraídos por paciente: Variable cuantitativa que recoge en número total de ganglios linfáticos con afectación metastásica extraídos en la linfadenectomía pélvica dcha.
- Número de ganglios pélvicos positivos extraídos por paciente: Variable cuantitativa que recoge en número total de ganglios linfáticos con afectación metastásica extraídos en la linfadenectomía pélvica izda. y dcha.
- Número de ganglios aórticos positivos extraídos por paciente: Variable cuantitativa que recoge en número total de ganglios linfáticos con afectación metastásica extraídos en la linfadenectomía aórtica.
- Número de ganglios pélvicos centinela izquierdos. extraídos por paciente: Variable cuantitativa que recoge en número total de ganglios linfáticos centinelas extraídos en la linfadenectomía pélvica izda.
- Número de ganglios pélvicos centinela derechos. extraídos por paciente: Variable cuantitativa que recoge en número total de ganglios linfáticos centinelas extraídos en la linfadenectomía pélvica dcha.
- Número de ganglios pélvicos centinelas extraídos por paciente: Variable cuantitativa que recoge en número total de ganglios linfáticos centinelas extraídos en la linfadenectomía pélvica izquierda y derecha.
- Número de ganglios aórticos centinelas extraídos por paciente: Variable cuantitativa que recoge en número total de ganglios linfáticos centinelas extraídos en la linfadenectomía aórtica.
- Volumen ganglionar metastásico tumoral: Se establecen 4 categorías de afectación tumoral tras ultraestadiaje, negativo si no existe enfermedad tumoral, CTA si el volumen tumoral es inferior a los 0.2 mm, micrometástasis si es igual o superior a esta e inferior a 2 mm, y

macrometástasis si es igual o superior a 2 mm. Así mismo, tanto las CTA, como las micrometástasis quedan englobadas dentro del grupo “Low Volume Disease”.

- Ganglio Centinela pélvico izquierdo afecto: Variable categórica binaria que recoge si el GC pélvico izdo. es positivo o negativo para células tumorales, bien sean CTA, micrometástasis o macrometástasis.
- Ganglio Centinela pélvico derecho afecto: Variable categórica binaria que recoge si el GC pélvico dcho. es positivo o negativo para células tumorales, bien sean CTA, micrometástasis o macrometástasis.
- Ganglio Centinela pélvico afecto: Variable categórica binaria que recoge si el GC pélvico izdo. o dcho. es positivo o negativo para células tumorales, bien sean CTA, micrometástasis o macrometástasis.
- Ganglio Centinela aórtico afecto: Variable categórica binaria que recoge si el GC aórtico es positivo o negativo para células tumorales, bien sean CTA, micrometástasis o macrometástasis.
- Ganglio Centinela aórtico afecto aislado (metástasis aórtica aislada): *Esta variable recoge si el GC a nivel aórtico ha sido positivo, tanto para macrometástasis como para enfermedad de bajo volumen, con la condición de que no exista afectación ganglionar pélvica.*
- Categoría GC pélvico izquierdo: Variable con 4 categorías, que recoge si el GC izdo es negativo, tiene CTA, micrometástasis o macrometástasis.
- Categoría GC pélvico derecho: Variable con 4 categorías, que recoge si el GC dcho es negativo, tiene CTA, micrometástasis o macrometástasis.
- Categoría GC pélvico: Variable con 4 categorías, que recoge si el GC pélvico izdo o dcho es negativo, tiene CTA, micrometástasis o macrometástasis.

- Categoría GC aórtico: Variable con 4 categorías, que recoge si el GC aórtico es negativo, tiene CTA, micrometástasis o macrometástasis.
- Test de Pruebas Diagnósticas: La sensibilidad, la especificidad, los falsos positivos, los falsos negativos y los valores predictivos de la técnica del ganglio centinela se evaluaron tomando como referencia la totalidad de los ganglios recogidos en la linfadenectomía pélvica y para-aórtica en el mismo acto quirúrgico. Por tanto, quedaron excluidos de este análisis los casos en los que no se practicó la linfadenectomía.
- Complicaciones: Se recogieron categóricamente todas las complicaciones intra y postoperatorias producidas durante el procedimiento.
- Conversión: SI/NO. En esta variable dicotómica se refleja la necesidad de conversión de cirugía mínima invasiva a cirugía laparotómica.
- Supervivencia Global: La supervivencia global (SG) se definió como el tiempo en meses, desde la fecha de la cirugía hasta la muerte por cualquier causa. Los pacientes que no experimentaron los acontecimientos de interés fueron censurados en el contacto más reciente.
- Supervivencia Libre de Enfermedad: La supervivencia libre de enfermedad (SLE) se definió como el tiempo en meses, desde la fecha de la cirugía hasta la progresión de la enfermedad o la muerte por cualquier causa, lo que ocurriera primero. Igualmente, los pacientes que no experimentaron los acontecimientos de interés fueron censurados en el contacto más reciente.

#### 3.4.2 Variables independientes cuantitativas

- Edad: Variable cuantitativa que expresa el tiempo transcurrido desde el nacimiento del paciente expresado en años.

- Talla Variable cuantitativa que expresa la altura de la paciente expresada en cm.
- Peso del paciente expresado en kg.
- Estancia media: Variable cuantitativa que expresa número de días de hospitalización desde la fecha de ingreso hasta la fecha de alta postoperatoria.
- Duración de la cirugía: Variable cuantitativa que expresa el número de minutos desde la incisión de la piel hasta el cierre de esta.
- Peso uterino: Variable cuantitativa que expresa el peso en gramos de útero y sus anejos en el servicio de anatomía patológica.
- Tamaño tumoral: Variable cuantitativa que expresa el tamaño del tumor en cm. en la pieza de histerectomía.
- Días hasta inicio de tratamiento adyuvante: Esta variable recoge el tiempo transcurrido en días desde el día de la cirugía hasta el día del inicio de tratamiento adyuvante.

#### 3.4.3 Variables independientes cualitativas dicotómicas (sí/no):

- Invasión del espacio linfovascular: Si/No.
- Riesgo preoperatorio: Bajo/Alto. El riesgo preoperatorio se estima mediante la infiltración miometrial evaluada por RM y el estudio histológico incluyendo grado tras la biopsia preoperatoria. Se clasifican como riesgo bajo aquellos tumores endometrioides con infiltración menor del 50% y grado 1-2. Se clasifican como riesgo alto la estratificación de riesgo intermedia y alta que incluyen infiltración miometrial igual o superior al 50%, grado 3 e histologías desfavorables tipo II de Bokhman.
- Existencia de cirugía abdominal previa: Si/No.

#### 3.4.4 Variables independientes cualitativas no dicotómicas:

- Invasión miometrial: Infiltración tumoral del miometrio en la pieza definitiva histológica pudiendo no existir infiltración, ser inferior al 50%, o igual o superior al 50%.
- Histología: En esta variable se clasificaron los tumores según tipo histológico en hiperplasia atípica y carcinomas endometrioides, serosos, células claras, carcinosarcomas, indiferenciados y mixtos.
- Grado tumoral histológico: Basado en el pleomorfismo nuclear y el número de mitosis. Grado 1 (G1): Tumor Bien diferenciado, de grado bajo. Grado 2 (G2): Moderadamente diferenciado (grado intermedio). Grado 3 (G3): Tumor Indiferenciado, de grado alto.
- Estadio FIGO: Clasificación por estadios del tumor basada en la clasificación FIGO 2009 (36).
- Localización: Se establecieron 10 regiones aórticas, 10 regiones pélvicas y región presacra. Las localizaciones aórticas fueron supramesentérica laterocava, precava, interaortocava, preaórtica y lateroaórtica izda e inframesentérica laterocava, precava, interaortocava, preaórtica y lateroaórtica izda. Las localizaciones pélvicas fueron la iliaca externa, obturadora, interiliaca, iliaca interna e iliaca común, pudiendo ser izquierda o derecha.
- Cirujanos: Se establecieron 3 categorías, 2 corresponden a cirujanos senior (Dr.R.R y Dr.M.G.) y 1 cirujano fellow de ginecología oncológica (Dr.I.J.)s
- Dificultad de la cirugía: Se estratificaron basados en la dificultad reflejada en el informe quirúrgico como normal, difícil o muy difícil.
- Tratamiento adyuvante: Se establecieron las categorías de no tratamiento adyuvante, adyuvancia con braquiterapia, adyuvancia con radioterapia externa y/o braquiterapia, adyuvancia secuencial quimio-radioterapia.

- Upstage: Si/No. Cambio desde la categoría de riesgo preoperatoria de CE de Bajo Riesgo a CE de riesgo intermedio u alto, tras histerectomía y hallazgo en estudio histológico definitivo de infiltración igual o mayor del 50%, G3, IELV (+) o histología desfavorable
- Motivos para upstage (o subida de categoría en clasificación de riesgo postoperatorio): Se establecen varias categorías con la presencia de grado 3, infiltración igual o mayor al 50%, IELV, afectación ovárica o histología desfavorable, por separado o la combinación de varias.
- Estratificación de riesgo postoperatorio para dirigir tratamientos complementarios: Basada en la clasificación de riesgo postoperatorio para dirigir tratamientos complementarios de la ESMO-ESTRO-ESGO (113).
- Cirugía complementaria realizada en 2º tiempo tras upstage: Categorías en función de los procedimientos quirúrgicos realizados, que incluían salpingooforectomía bilateral, omentectomía inframesocólica, realización de biopsias múltiples y linfadenectomía pélvica y paraaórtica.

### 3.5 Desarrollo del estudio

La captación de las pacientes, así como recogida de datos y otras variables se realizó en la visita inicial en la consulta de ginecología oncológica nº2 del Hospital Universitario de San Sebastián.

#### 3.5.1 Recogida de datos demográficos y estudio preoperatorio

En la consulta inicial se recogieron las variables demográficas y otros datos de interés a través de la historia clínica “Global” que opera en toda Osakidetza.



A todas las pacientes se les realizó una exploración ginecológica, y se obtuvo una biopsia endometrial para determinación de tipo histológico y grado en el caso de que no lo aportaran externamente.

Durante esta visita se planificó el estudio preoperatorio incluyendo una ecografía ginecológica de alta resolución en nuestro servicio, una resonancia magnética en el servicio de OSATEK (o un TAC en caso de histologías desfavorables).

En una segunda visita se valoraron los resultados de las pruebas y se establecieron los grupos de riesgo y la indicación de la cirugía como está descrito previamente en este apartado de material y métodos

#### 3.5.2 Recogida de datos intraoperatorios

El cuaderno de recogida de datos (CRD) se completó tras la realización de la cirugía por el cirujano responsable de la misma. En este CRD se incluyen diferentes aspectos demográficos, resultados de las pruebas complementarias y clasificación de riesgo prequirúrgico, indicación de la cirugía específica en función del riesgo, y los datos relativos al proceso quirúrgico. Entre otras variables, tras la cirugía se recogió si fue posible la detección del GC y su localización.

#### 3.5.3 Visita de seguimiento 3-4 semanas posterior a la cirugía

Durante esta visita se completaban los datos referentes al resultado histológico definitivo, así como los datos referentes al ultraestadiaje y tratamientos complementarios a recibir por la paciente.

#### 3.5.4 Visitas de seguimiento posteriores

Las visitas de seguimiento posteriores han servido para actualizar los datos de supervivencia libre de enfermedad y de supervivencia global. La periodicidad de estas consultas se realizó sin modificar los controles establecidos por protocolo para ello, en función de la clasificación de riesgo postoperatoria en riesgo bajo, intermedio, alto-intermedio y alto de la ESGO-ESMO-ESTRO (26).

- **BAJO RIESGO:** Consulta de Ginecología Oncológica mediante control clínico y exploración ginecológica.

Cada 6 meses durante 2 años y posteriormente anual.

- **RIESGO INTERMEDIO, ALTO-INTERMEDIO y ALTO:**

- Riesgo Intermedio tratado mediante cirugía y Braquiterapia:
  - Ginecología Oncológica: Cada 6 meses durante 3 años, y anuales años 4 y 5
  - Oncología radioterapeuta: Control a los 6 y 9 meses tras finalizar el tratamiento.
- Riesgo Alto-Intermedio tratado mediante cirugía y radioterapia externa:
  - Ginecología Oncológico: Cada 6 meses hasta 5º año
  - Oncología radioterapeuta: Anual durante 3 años.
- Alto riesgo, histologías desfavorables o avanzado:
  - Ginecología Oncológica: Cada 6 meses durante 5 años
  - Oncología radioterapeuta: Anual durante 3 años (+ solicitud Ca125, consulta alternada con oncología médica).
  - Oncología médica: Anual x 3 años (TAC y Ca125)

- A PARTIR DE 5 AÑOS: Control ginecología ambulatoria (individualizar)

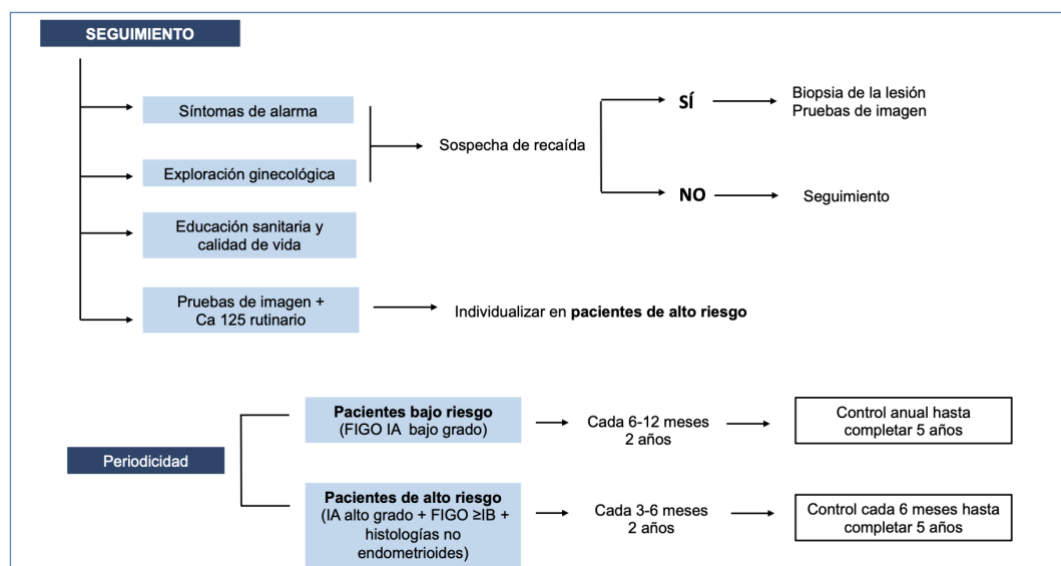


Figura 24. Seguimiento del CE según la Oncoguía SEGO 2023 (57).

### 3.6 Análisis estadístico

Análisis descriptivo de las variables. La bondad de ajuste a la distribución normal se valoró por medio de la prueba de Kolmogorov-Smirnov, estudio de la distribución y métodos gráficos. Las variables cuantitativas se expresaron mediante la media  $\pm$  desviación estándar (DE), valores mínimo y máximo, mediana, cuartiles y primer y tercer cuartil (rango intercuartílico). Las variables cualitativas se describieron mediante frecuencias naturales y porcentajes para las categóricas.

Análisis univariante. Estudio de la asociación entre las variables independientes y de ajuste con la frecuencia de recidiva. Se utilizó prueba  $\chi^2$  de Pearson o la prueba exacta de Fisher, cuando procedía, para variables cualitativas; y la prueba t de Student, o la prueba no paramétrica análoga de Wilcoxon-Mann Whitney, cuando procedía, o el ANOVA para variables cuantitativas.

Análisis de las pérdidas. Estudio de las diferencias entre pacientes perdidas y no perdidas de las características basales y los factores pronóstico.

Análisis multivariante. Aquellas variables con  $p < 0.20$  entraron en un modelo de regresión logística múltiple. Con los coeficientes B del modelo seleccionado se calcularon las puntuaciones totales y se construyeron curvas ROC midiendo su capacidad de discriminación mediante el área bajo la curva y su intervalo de confianza.

Los datos se han analizado utilizando el software estadístico Stata 15.0 (*STATA Corp LCC, TX, USA*). Las curvas de supervivencia se han representado mediante gráficas de Kaplan-Meier y se han comparado mediante test de log-rank, obteniendo Hazard Ratios (HR) mediante pruebas simple de regresión y multivariantes ajustadas para el resto de las variables (regresión de cox). El nivel de significación se ha establecido en  $p < 0.05$ . Las medianas de SLP y SG se presentaron como estimaciones puntuales e intervalos de confianza (IC) del 95%. Así mismo se ha realizado una prueba de rendimiento de pruebas diagnósticas utilizando la linfadenectomía como patrón de oro.

# RESULTADOS

#### 4. RESULTADOS

Los resultados presentados en esta tesis están recogidos en cada uno de los artículos publicados que se detallan a continuación por orden cronológico:

1. Sentinel node biopsy in endometrial cancer with dual cervical and fundal ICG injection.

Ruben Ruiz, Mikel Gorostidi, Ibon Jaunarena, Constance Goiri, Justina Aguerre, Arantxa Lekuona

Int J Gynecol Cancer 2018 Jan;28(1):139-144. doi:  
10.1097/IGC.0000000000001151

Journal Impact Factor: 4,8; Cuartil 1

2. Maximizing sentinel lymph node detection: aortic sentinel lymph node detection on endometrial cancer.

Mikel Gorostidi, Cecilia Villalain, Ruben Ruiz, Ibon Jaunarena, Arantxa Lekuona, Irene Diez-Itza

J Minim Invasive Gynecol 2019 Jan;26(1):23-24. doi:  
10.1016/j.jmig.2018.02.016. Epub 2018 Mar 2.

Journal Impact Factor: 4,1; Cuartil 1

3. Maximizing sentinel node detection in endometrial cancer with dual cervical and transcervical fundal ICG injection: 5-year single center prospective study.

Ruben Ruiz, Mikel Gorostidi, Ibon Jaunarena, Paloma Cobas, Arantxa Lekuona

European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology. 2021 Jun; 261:59-64. doi: 10.1016/j.ejogrb.2021.04.015. Epub 2021 Apr 15.

Journal Impact Factor: 2,6; Cuartil 2

4. Impact of restaging lymphadenectomy after sentinel node biopsy on endometrial cancer.

Mikel Gorostidi, Ruben Ruiz, Cecilia Villalain, Ibon Jaunarena, Paloma Cobas, Arantxa Lekuona, Irene Diez-Itza.

European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology 257 (2021) 127–132

Journal Impact Factor: 2,6; Cuartil 3

5. Reproducibility of sentinel node detection in endometrial cancer by dual fundic and cervical injection of ICG.

Mikel Gorostidi, Ruben Ruiz, Ibon Jaunarena, Paloma Cobas, Arantxa Lekuona, Irene Diez-Itza.

Eur. J. Gynaecol. Oncol. 2021 vol. 42(6), 1285-1290

Journal Impact Factor: 0,4; Cuartil 4

6. Transperitoneal vs. extraperitoneal approach for aortic sentinel node detection in endometrial cancer.

Mikel Gorostidi, Ruben Ruiz, Claudia Galan, Ibon Jaunarena, Paloma Cobas, Arantxa Lekuona, Irene Diez-Itza.

AJOG Glob Rep. 2022 Oct 17;2(4):100120. doi:

10.1016/j.xagr.2022.100120. PMID: 36387296; PMCID: PMC9646988.

CiteScore 0,6; acompaña al AJOG; con un IF JCR 2021: 10.693, Cuartil 1

7. Aortic sentinel node detection in endometrial cancer: 6-year prospective study.

Mikel Gorostidi, Ruben Ruiz, Juan Cespedes, Ibon Jaunarena, Paloma Cobas, Arantxa Lekuona, Irene Diez-Itza.

J Gynecol Obstet Hum Reprod. 2023 May;52(5):102584. doi: 10.1016/j.jogoh.2023.102584. Epub 2023 Apr 7. PMID: 37030506.

Journal Impact Factor: 1,9; Cuartil 4

En este apartado presentaré un breve resumen en castellano de cada uno de los artículos. Los formatos originales de las publicaciones están incluidos en el apartado de anexos, siguiendo las recomendaciones de estructuración de la Tesis Doctoral por compendio de artículos de la UPV/EHU.



#### 4.1. Sentinel node biopsy in endometrial cancer with dual cervical and fundal ICG injection.

##### Resumen:

En este trabajo publicamos los primeros casos realizados con técnica de GC en el Servicio de Obstetricia y Ginecología del Hospital Universitario Donostia para poder realizar una valoración preliminar. Recogimos un total de 111 pacientes desde junio del 2014 hasta octubre de 2016, de las cuales 69 fueron catalogadas de alto riesgo para afectación ganglionar según nuestra estratificación preoperatoria. Los buenos resultados obtenidos en este primer estudio nos animaron a seguir incluyendo pacientes en la cohorte para evaluar otros aspectos de la técnica.

El objetivo de este estudio fue describir nuestra novedosa técnica de inyección dual, fúndica transcervical, y superficial y profunda cervical, y evaluar sus resultados en tasas de detección y como prueba diagnóstica, siendo la linfadenectomía pélvica y aórtica nuestra prueba de referencia para la evaluación ganglionar en pacientes con CE.

En este estudio incluimos una cohorte prospectiva de pacientes con cáncer de endometrio precoz y se inició tras la incorporación de la técnica de ganglio centinela con verde de indocianina y fluorescencia en nuestro hospital. Todas las pacientes se clasificaron preoperatoriamente en bajo riesgo o en alto riesgo (comprendiendo los casos de riesgo intermedio y alto en estratificación preoperatoria), y fueron sometidas a histerectomía y doble anexectomía junto a la técnica del GC. Además, a los casos de alto riesgo se les realizó una linfadenectomía pélvica y aórtica. Los GCs extirpados fueron analizados con técnicas de ultraestadiaje, y en caso de

no encontrar enfermedad tras técnicas convencionales con hematoxilina/eosina el estudio se completó con citoqueratinas. El rendimiento de la prueba diagnóstica se analizó en el subgrupo de pacientes de estratificación preoperatoria de riesgo intermedio y alto, que fueron sometidas a linfadenectomía ulterior

Nuestros resultados fueron muy satisfactorios tanto en la TD del GC como en el rendimiento de la prueba. Obtuvimos una TD global del 92,8%, siendo del 89,2% a nivel pélvico, del 61,3% a nivel pélvico bilateral y del 59,5% a nivel aórtico. Resultó llamativo que en un 4% de los casos solo obtuvimos detección aórtica, incrementando con ello la TD global en estas pacientes.

La detección de enfermedad de bajo volumen supuso duplicar el porcentaje de pacientes con afectación ganglionar. La identificación de metástasis aumentó desde el 9,9% cuando se evaluaron únicamente macrometástasis el hasta el 18,9% cuando se incluyó la enfermedad de bajo volumen.

El rendimiento como prueba diagnóstica fue excelente con una S del 94,4%, E del 100%, VPN del 97,8%. Sólo hubo 1 FN del procedimiento, siendo este FN además a nivel de metástasis aórtica aislada.

Estos resultados nos permitieron concluir que la técnica de GC con inyección dual fúndica transcervical y cervical superficial y profunda proporciona unas buenas tasas de detección ganglionar y permite el mapeo del área aórtica. Así mismo logra incrementar el número de ganglios positivos mediante ultraestadiaje.

4.2. Maximizing sentinel lymph node detection: aortic sentinel lymph node detection on endometrial cancer.

### Resumen

Este trabajo publicado en el Journal of Minimally Invasive Gynecology es un video-artículo que describe paso a paso la técnica del ganglio centinela desarrollada en el Servicio de Obstetricia y Ginecología del Hospital Universitario Donostia. Se explica la técnica innovadora de inyección del trazador ICG, mediante la suma de la inyección fúndica transcervical para favorecer la búsqueda del GC aórtico y la inyección cervical superficial y profunda estándar. Así mismo muestra cómo se realiza la búsqueda del GC a nivel paraaórtico.

Se describe el material necesario para su realización: Valvas de Sims para exposición, pinzas de Pozzi para fijación y tracción del labio anterior cervical, dilatadores de Hegar si fueran precisos, aguja de punción folicular y recorte de su funda protectora, agujas de carga y de inyección cervical, jeringuilla 10cc para inyección, agua estéril para dilución de ICG y ampolla de ICG. También se describen los pasos a seguir para realizarlo con detalle, así como pequeños trucos en su aplicación.

Posteriormente se muestra un caso, reflejando como se realiza el abordaje, la exposición del campo y la exéresis del GC a nivel aórtico.

4.3. Maximizing sentinel node detection in endometrial cancer with dual cervical and transcervical fundal ICG injection: 5-year single center prospective study.

### Resumen

En este trabajo se publican los resultados de la técnica de GC recogidos durante 5 años. Nos planteamos este trabajo para realizar un análisis interino de la técnica del GC con un mayor número de casos. Para ello, incluimos un total de 278 pacientes, de las cuales 128 fueron de estratificación de riesgo intermedio o alto preoperatorio. Los resultados de este estudio reflejan la mejora en las tasas de detección, gracias a la mayor experiencia y dedicación de un equipo consolidado al procedimiento.

El objetivo de esta publicación fue analizar la TD pélvica y aórtica del protocolo de inyección dual cervical superficial y profunda, y fúndica transcervical, así como la localización de los GC y de las metástasis ganglionares macro y micro existentes, así como determinar la TD aórtica aislada y la afectación ganglionar aórtica aislada.

Reclutamos los casos de cáncer de endometrio precoz diagnosticados desde junio 2014 hasta diciembre de 2019 y que cumplieron criterios de inclusión y exclusión, subdivididos en bajo y alto riesgo como previamente hemos desarrollado. A todas las pacientes se les realizó una histerectomía, doble anexectomía y GC pélvico y aórtico, realizándose además una linfadenectomía pélvica y aórtica a las mujeres con riesgo alto de afectación ganglionar basado en estudio preoperatorio de tipo histológico, grado e infiltración miometrial. Se evaluaron las TD de GC

pélvica, pélvica bilateral, aórtica y global. Además, se analizó la afectación metastásica ganglionar mediante estudio convencional y ultraestadiaje para enfermedad de bajo volumen y se reportó su localización.

Se estudió el rendimiento de la prueba en aquellas pacientes donde se había realizado una linfadenectomía como complemento a la técnica del GC.

Nuestros resultados fueron muy satisfactorios tanto en la TD como en la valoración del rendimiento de la prueba. Obtuvimos una TD global del 93,5%, siendo del 90,7% a nivel pélvico, del 68,0% a nivel pélvico bilateral y del 66,9%% a nivel aórtico. Detectamos casos de afectación aórtica aislada, que supusieron un 25% de todos los casos positivos para afectación ganglionar, incluyendo micro como macrometástasis.

Los resultados confirmaron la detección incrementada de enfermedad de bajo volumen a nivel ganglionar gracias a las técnicas de ultraestadiaje.

El rendimiento como prueba diagnóstica fue excelente, con una S del 97,9% (IC 95% 89,1-99,6), E del 100% (IC 95% 98,2-100), VPN del 99,5% (IC 95% 97,4-99,9) y VPP del 100% (IC 95% 92,4-100).

Nuestra conclusión fue que la técnica de inyección fúndica transcervical y cervical superficial y profunda, es una técnica factible de realizar y que obtiene tasas de detección del GC a nivel pélvico adecuadas. Permite además la detección de enfermedad ganglionar a nivel aórtico, con una no despreciable identificación de enfermedad aórtica aislada. Pensamos que siendo factible la detección de enfermedad ganglionar a nivel aórtico, debería realizarse de forma activa para mejorar el estadiaje y el tratamiento del CE.

#### 4.4. Impact of restaging lymphadenectomy after sentinel node biopsy on endometrial cancer.

##### Resumen

En este artículo mostramos el mayor efecto negativo que tiene reestadiar a las pacientes de bajo riesgo en estratificación preoperatoria a las que se les había realizado la técnica del GC, frente a las que no se había hecho dicha evaluación ganglionar. Hoy en día, en que la técnica del GC ya está validada como técnica alternativa a la linfadenectomía para la evaluación ganglionar, ya no tendría sentido explorar esta posibilidad. Pero antes de su validación en 2021, era una controversia que se planteaba en los comités multidisciplinares de asistencia al paciente oncológico

Sabemos que el estudio histológico definitivo clasifica aproximadamente un 10% de los casos de bajo riesgo preoperatorio, bien por IELV, infiltración igual o mayor del 50% o alto grado histológico, a una estratificación de riesgo mayor. Clásicamente, y antes de la introducción de la técnica del GC, estas pacientes eran sometidas a una nueva cirugía de estadificación mediante linfadenectomía pélvica y aórtica laparoscópica, puesto que no se había realizado un estudio ganglionar adecuado. En algunos casos diagnosticados por diferentes estirpes histológicas de alto riesgo a veces era preciso algún procedimiento adicional. Frente a esta opción existía la posibilidad de realizar un tratamiento complementario sin disponer de la información ganglionar, cuestión que era, en múltiples ocasiones, discutida en los comités multidisciplinares.

Con la introducción de la técnica del GC en el cáncer de endometrio, pero antes de su validación, a las pacientes de bajo riesgo preoperatorio que se les había realizado una biopsia del GC, se planteaba el realizar una

linfadenectomía en un segundo tiempo quirúrgico cuando la estratificación de riesgo postoperatorio era mayor. La indicación de esta segunda cirugía era controvertida ya que mostraba una dificultad adicional. Hasta la fecha de esta publicación no se había investigado si el reestadiaje en este subgrupo de pacientes tenía peores consecuencias que en las que no se había practicado la técnica del GC

El objetivo de este artículo fue comparar los resultados intra y postoperatorios inmediatos de las pacientes sometidas a cirugía de reestadiaje y que en la primera cirugía se había practicado la técnica del GC frente a las que no se había hecho.

Dicho estudio se realizó comparando una cohorte prospectiva de pacientes con CE de bajo riesgo en estratificación preoperatoria sometidas a técnica del GC y reestadiaje en un 2º tiempo, frente a una cohorte retrospectiva de pacientes que también precisaron de una segunda cirugía de reestadiaje entre abril del 2013 y septiembre 2018 que no habían sido sometidas a técnica del GC.

Incluimos a un total de 27 pacientes, 17 en el grupo no GC y 10 en el grupo GC. A pesar del bajo número de casos fuimos capaces de demostrar que, tanto el tiempo quirúrgico como las complicaciones operatorias aumentaron en este segundo grupo de manera significativa. El tiempo quirúrgico aumentó en el grupo GC (300 (IQR 180-300) vs 240 (IQR 247.5-330) minutos,  $p=0,0295$ , y complicaciones intraoperatorias del 40% vs 17,7%, advirtiendo de este mayor riesgo, y proponiendo.

Para otras variables analizadas como la estancia hospitalaria, el número de ganglios obtenidos, y la supervivencia libre de enfermedad y supervivencia global, no hubo diferencias significativas entre los grupos.

Estos resultados nos permitieron concluir que existe mayor riesgo de complicaciones y mayor tiempo quirúrgico en las pacientes sometidas a

una cirugía de reestadificación, si previamente se les había practicado la técnica del GC. Y con ello propusimos omitir esta re-estadificación en este grupo.



#### 4.5. Reproducibility of sentinel node detection in endometrial cancer by dual fundic and cervical injection of ICG.

##### Resumen

Este estudio se diseñó para evaluar la reproductibilidad de la técnica del GC mediante inyección dual cervical y fúndica entre diferentes cirujanos. Nos planteamos analizar este aspecto porque en la práctica clínica es habitual que participen diferentes cirujanos en el tratamiento del CE.

El objetivo del estudio fue analizar la reproductibilidad de la técnica de GC con inyección dual fúndica transcervical y cervical superficial y profunda entre diferentes cirujanos.

Se trata de un estudio observacional y prospectivo en el que se incluyeron pacientes intervenidas de CE entre junio del 2014 y diciembre del 2019. La cirugía en pacientes con riesgo bajo consistió en histerectomía, doble anexectomía, y biopsia de ganglio centinela. En las pacientes con riesgo intermedio o alto en estratificación preoperatoria, se practicó también una linfadenectomía pélvica y paraaórtica. Participaron tres cirujanos, dos de ellos seniors y un fellow de ginecología oncológica.

Se incluyeron un total de 278 pacientes, de las cuales 128 pertenecían al grupo de alto riesgo preoperatorio. No se encontraron diferencias significativas en las tasas de detección global, aórtica, pélvica y pélvica bilateral entre los 3 cirujanos que participaron en el estudio. La probabilidad de encontrar un GC positivo sí fue significativamente diferente entre los 3 cirujanos ( $p=0,041$ ) en el análisis univariante. Construimos un modelo de regresión logística en el que incluimos los

grupos de riesgo puesto que en el análisis de las características basales habíamos detectado que los cirujanos seniors intervenían más casos de riesgo alto siendo la diferencia estadísticamente significativa ( $p=0,001$ ). Este modelo no identificó diferencias en la detección de GC positivos entre los cirujanos.

Con estos resultados concluimos que la técnica de inyección dual fúndica transcervical y cervical superficial y profunda es reproducible entre diferentes cirujanos.

#### 4.6. Transperitoneal vs. extraperitoneal approach for aortic sentinel node detection in endometrial cancer.

##### Resumen

En este artículo evaluamos las vías de abordaje de los ganglios aórticos, transperitoneal y extraperitoneal, en la técnica del GC mediante el uso del trazador ICG en pacientes con CE. Hasta la fecha de esta publicación este aspecto no había sido analizado en la identificación del GC a nivel aórtico. Este estudio fue motivado porque en nuestro servicio con frecuencia se opta por un acceso extraperitoneal en el CE para realizar una linfadenectomía aórtica. Esta vía permite un excelente acceso a la región ganglionar infrarenal y paraaórtica izquierda, facilitando la linfadenectomía especialmente en pacientes obesas. Fue un estudio innovador, ya que ningún grupo a nivel mundial había publicado resultados utilizando esta vía de abordaje en la detección del GC a nivel aórtico.

El objetivo de este estudio fue comparar las tasas de detección y la localización del GC aórtico según el abordaje transperitoneal vs extraperitoneal.

Se trata de un estudio *post-hoc* realizado con la cohorte prospectiva observacional recogida durante 5 años y previamente descrita en esta tesis. Se incluyeron un total de 278 pacientes con CE precoz operadas de histerectomía total simple, doble anexectomía, GC +/- linfadenectomía. Realizamos una comparación de las tasas de detección y localización del GC aórtico en función del acceso laparoscópico que realizáramos en el terreno aórtico, transperitoneal y extraperitoneal.

En los resultados se muestra que las tasas de detección fueron muy similares en ambos abordajes, 65,0% y 69,6% para acceso transperitoneal y extraperitoneal respectivamente ( $p=0,441$ ). El hallazgo de metástasis aórtica aislada también fue similar entre ambos grupos (2% vs 4,7% respectivamente,  $p=0,185$ ). Sin embargo, la localización de los ganglios fue diferente en función del acceso, encontrándose más ganglios izquierdos en el acceso extraperitoneal, y más ganglios en región precava, interaorto-cavos y preaórticos con el acceso transperitoneal ( $p=0,002$ ). Estos resultados ponen en evidencia que la selección del GC por el cirujano puede verse influenciada por el acceso realizado. Este hallazgo puede explicarse por la dificultad de seguir las vías de drenaje a nivel aortocavo con el uso de un trazador muy visual, pero que continúa migrando a estaciones posteriores.

Respecto a la altura de la localización del GC no se encontraron diferencias entre los grupos. Con respecto a la arteria mesentérica superior los porcentajes fueron similares tanto para la altura inferior ( $p=0,556$ ) como para la superior ( $p=0,166$ )

Estos resultados nos permitieron concluir que las tasas de detección de GC a nivel aórtico son similares en los abordajes transperitoneal y extraperitoneal (65 y 69,6% respectivamente,  $p=0,441$ ), sin impacto en la detección ulterior del ganglio centinela pélvico, con TD pélvica del 92% y 87%, sin ser una diferencia estadísticamente significativa ( $p=0,224$ ). Sin embargo, el abordaje transperitoneal localiza más GC aórticos a nivel precavo e interaórtico y el extraperitoneal más GC preaórticos y aórticos izquierdos.

#### 4.7. Aortic sentinel node detection in endometrial cancer: 6-year prospective study.

##### Resumen

Este artículo es de especial importancia en la Tesis ya que publica los resultados definitivos de la cohorte. Tras un periodo de seguimiento de 6 años hemos podido analizar datos de la supervivencia incluidos dentro de los objetivos de esta tesis.

Los objetivos de este estudio fueron evaluar la factibilidad de la técnica de GC con inyección dual en términos de tasas de detección, metástasis aórticas aisladas y validez de pruebas diagnósticas y describir la supervivencia global. También nos planteamos determinar a nivel aórtico, tanto las tasas aisladas de detección de GC como las metástasis aisladas.

En este estudio observacional y prospectivo se incluyeron pacientes con CE precoz diagnosticadas entre junio de 2014 y diciembre de 2020. La cirugía se planificó en función de riesgo preoperatorio. A todas las pacientes se les practicó una histerectomía, doble anexectomía y técnica del GC. A las pacientes del grupo de alto riesgo también se realizó una linfadenectomía pélvica y aorto-cava. Este grupo de pacientes sirvió para evaluar el rendimiento de la técnica de GC.

Incluimos un total de 332 pacientes, correspondiendo 172 de estas pacientes a mujeres con estratificación preoperatoria de riesgo intermedio o alto. La TD fue del 94%, 91,3% para GC pélvico, 70,5% para GC pélvico bilateral y 68,1% para GC aórtico, correspondiendo un 3% a detecciones aisladas aórticas sin detección pélvica.

Un total de 56 (16,9%) pacientes tenía detección de afectación ganglionar, bien en forma de macrometástasis (22), de micrometástasis (12) o de células tumorales aisladas (22). Resultó llamativo que se detectaran 14 casos de afectación aislada aórtica, correspondiendo a un 25% de los casos positivos.

En el análisis del rendimiento de la técnica del GC se obtuvieron los siguientes resultados: S del 98,3% (95% IC 91-99,7), E del 100% (95% IC 98,5-100), VPN del 99,6% (95% IC 97,8-99,9) y VPP del 100% (95% IC 93,8-100).

La supervivencia global fue del 91,35% tras 60 meses de seguimiento. Las mayores diferencias en supervivencia se demostraron al comparar histologías favorables con histologías desfavorables, incluyendo tumores G3. Al realizar una prueba de log-rank para estudiar diferencias en supervivencia entre diferentes grupos, se evidencia una peor supervivencia para mayor estadio, grado tumoral, estirpe histológica, edad avanzada y grupo de riesgo preoperatorio intermedio o alto. No se encontraron diferencias para IELV. Tampoco encontramos diferencias significativas cuando comparamos pacientes con ganglios negativos frente a pacientes con células tumorales aisladas o con micrometástasis que habían sido tratadas. Estas últimas pacientes con micrometástasis, ante la confirmación de diseminación ganglionar e incertidumbre del hallazgo de micrometástasis y su pronóstico, se les ofreció completar tratamiento con quimioterapia y radioterapia secuencial según el protocolo vigente en nuestro servicio para estadios IIIC, y completaron el tratamiento, excepto la primera paciente con este hallazgo en nuestro estudio, que ante la novedad del diagnóstico antes no contemplado, no le fue ofertado por nuestro comité multidisciplinar de tumores.

Estos resultados nos permitieron concluir que la técnica de inyección dual fúndica transcervical y cervical superficial y profunda es una técnica

factible, que obtiene tasas de detección adecuadas y que adicionalmente permite la detección de enfermedad ganglionar aórtica. La enfermedad ganglionar aórtica aislada representa una cuarta parte de los casos de CE con enfermedad ganglionar, lo que supone un porcentaje no despreciable y debería ser considerada especialmente en las pacientes de alto riesgo.

## DISCUSSION GENERAL



## 5. DISCUSION

Los resultados recogidos en las publicaciones incluidas en esta Tesis Doctoral demuestran que es posible mejorar la TD global de ganglio centinela en CE mediante la técnica de inyección dual fúndica y cervical. En el último estudio, con un total de 332 pacientes, nuestra TD global fue del 94%. En este trabajo reclutamos casos durante 6 años y obtuvimos las mejores cifras, fruto de la mayor experiencia del equipo quirúrgico.

Esta técnica también ha permitido incrementar la detección de la enfermedad metastásica a nivel aórtico, tanto de macrometástasis como enfermedad de bajo volumen. En nuestra serie, un 25% de pacientes con metástasis ganglionar, tuvieron afectación a nivel aórtico. La realización de la técnica del GC no solo permite localizar el ganglio con mayores posibilidades de estar afecto, sino también localizar ganglios que se sitúan en localizaciones anómalas o vías aberrantes. Además, favorece el estudio mediante ultraestadiaje histológico.

El seguimiento de las pacientes durante 6 años nos permitió evaluar las consecuencias de la aplicación de la técnica del GC en la supervivencia global.

Aunque no obtuvimos una diferencia significativa mediante la prueba de log-rank en la SG comparando las pacientes con enfermedad ganglionar macroscópica con las pacientes con enfermedad microscópica que han sido tratadas, por el escaso número de eventos existentes para arrojar una significación estadística, sí que puede apreciarse en las curvas de Kaplan-Meier una tendencia a la existencia de una diferencia. En cambio, se observan curvas de Kaplan-Meier similares para pacientes libres de afectación ganglionar, pacientes con CTA y pacientes con micrometástasis resecaadas y tratados a este nivel.

También demostramos que es posible realizar un abordaje extraperitoneal para la detección del GC aórtico, sin diferencias significativas con el abordaje transperitoneal. Aunque en nuestra experiencia, este abordaje requiere una mayor disección, permite una mejor observación de los ganglios lateroaórticos izquierdos y una tendencia a seleccionar el GC aórtico en esta localización, planteando dudas frente a la idoneidad del ICG como trazador para la detección del GC en la vía infundibular.

En este estudio hemos visto que la técnica de ganglio centinela en CE con inyección dual fúndica y cervical es reproducible entre diferentes cirujanos, sin modificarse las TD global, aórtica ni pélvica. También hemos puesto de manifiesto que la reestadificación ganglionar en un segundo tiempo quirúrgico, conlleva más complicaciones en el subgrupo de pacientes a las que se les había practicado la técnica de GC en la primera cirugía. Dato que hoy en día ya no es trascendente puesto que la técnica del GC se considera suficiente para la estadificación de este subgrupo de pacientes.

### 5.1. Tasas de detección

A lo largo de este estudio hemos obtenido unas tasas de detección global que oscilan entre el 92,8 y el 94,0%; unas tasas de detección pélvica que oscilan entre 89,2% y el 91,3%, unas tasas de detección pélvica bilateral que oscilan entre el 61,3% y el 70,5% y unas tasas de detección aórtica que oscilan entre el 59,5% y el 68,1%. Observamos que las TD que han mejorado al incluir más pacientes en el estudio y aumentar la experiencia del equipo quirúrgico, sobre todo a nivel de detección pélvica bilateral y aórtica.

La búsqueda del GC a nivel aórtico supuso un incremento del 3% de la

TD global, siendo este el objetivo básico de nuestra técnica: sumar a la información de afectación ganglionar pélvica, la detección de enfermedad ganglionar aórtica aislada. Todo ello sin perder las excelentes tasas de detección pélvica y con una técnica reproducible.

Nuestras TD a nivel pélvico utilizando la técnica del GC con inyección dual son similares a las reportadas por los autores que realizan una inyección convencional intracervical. Rossi et al. (114) publicaron una TD del 86%, en la práctica asistencial habitual en un contexto multicéntrico. En el metaanálisis de Cormier et al. (115) se reflejan TD que oscilan entre el 60% y el 100%, correspondiendo las cifras más altas a los centros que incluían más de 100 pacientes, demostrando con ello mayor experiencia. A lo largo de nuestro estudio también hemos visto reflejado como el hecho de incluir más pacientes mejora las TD del ganglio centinela.

La revisión sistemática de la Cochrane de 2021 (94) reportó cifras de detección pélvica bilateral del 65,4% (IC 95% del 57,8% al 73,0%) mientras que en casos específicos de alto riesgo Soliman et al. (64) describen cifras de detección pélvica bilateral del 58% .No alcanzamos las excelentes y deseables tasas de detección pélvica bilateral obtenidas en el estudio sueco SHREC dirigido por Persson et al. (62), que llegaron a obtener cifras de detección pélvica bilateral del 95%. Estas excelentes cifras, las mejores publicadas en la actualidad, se consiguieron con un grupo reducido de 5 cirujanos con experiencia documentada con un alto volumen de casos, y auditados por el investigador principal, Además se siguió una sistemática muy bien definida y descrita en el trabajo del mismo grupo liderado por Bollino et al. (97). Otro hecho a destacar es que su TD pasó del 82% al 95% gracias a la reinyección del trazador cuando no habían conseguido identificar el GC tras la primera inyección. La detección del ganglio centinela puede maximizarse, como vemos, adquiriendo un interés máximo en los grupos de alto riesgo, grado 3 e

histologías no endometrioides siguiendo algoritmos específicos.

Las TD a nivel aórtico publicadas por otros autores son muy variables y dependen fundamentalmente de si se realiza o no una búsqueda activa. Dicha búsqueda consiste en realizar una disección para localizar un ganglio centinela en el área aórtica que siga la vía de drenaje infundibular. Las TD a nivel aórtico descienden considerablemente si no se realiza una búsqueda activa siendo siempre inferiores al 16%. Sin embargo, los autores que practican una búsqueda activa obtienen unas TD a nivel aórtico muy superiores y comparables con nuestros resultados. Así, Martinelli et al. (116) obtuvieron una tasa del 88% mediante una técnica de inyección peritumoral histeroscópica, encuentran un GC en ambos territorios pélvico y aórtico en el 47,6% de los casos, y en otros 2,4% casos exclusivamente en el área aórtica.

A diferencia de nuestro sistema de inyección transcervical, esta técnica requiere una histeroscopia previa, lo que añade complejidad al procedimiento para ser utilizado sistemáticamente

En un estudio del mismo grupo italiano aleatorizado y multicéntrico, Ditto et al. (117) publican incrementos en la tasa de detección de GC aórtica del 10% mediante inyección histeroscópica frente a cervical y detecciones de GC aórtico de forma aislada del 5,8% frente al 0%. Otros estudios realizan la inyección miometrial dirigida por ecografía (*TUMIR*: Transvaginal Ultrasound-guided Myometrial Injection of Radiotracer). Torné et al.(88) identifica el GC aórtico en el 45,4% de los casos y en un 12,8% de los casos obtiene drenaje sólo en esta área. El mismo grupo, liderado por Angeles et al. (89) publican posteriormente drenaje aórtico en el 45,7% de las pacientes siendo exclusiva paraórtica en el 7,4%, con afectación aórtica en el 45,0% de los casos con metástasis ganglionar y en el 15% de forma exclusiva a nivel aórtico. En otros estudios se realiza la inyección del trazador en el cuerpo uterino a nivel subseroso por

laparoscopia (118–120). El inconveniente de esta técnica es que favorece la dispersión del trazador y conlleva un posible riesgo de contaminación. Nuestro sistema es sencillo y fácil de realizar por un cirujano sin experiencia histeroscópica. Aun así, consideramos que, debería ser realizado con cuidado siempre por el cirujano responsable o un asistente habituado a la misma por su trascendencia. Una inyección incorrecta del trazador, principalmente a nivel del estroma cervical, puede provocar una migración deficiente limitando la detección del GC. La inyección fúndica transcervical, tiene menos riesgo de dispersión del trazador en cavidad frente a la inyección en la subserosa, aspecto de especial importancia con el trazador ICG.

El grupo coreano liderado por Eoh et al. y Kim et al. obtuvo una TD del 86% mediante una técnica similar con inyección en ambos cuernos “Two-step method”, donde los autores realizan secuencialmente, en un primer tiempo la búsqueda del GC aórtico tras inyección bilateral en los cuernos uterinos y en un segundo tiempo inyectan el cérvix para realizar la búsqueda del GC pélvico (121,122).

Nosotros utilizamos la inyección dual en este estudio porque tratamos de seguir todas las vías de drenaje linfático del órgano diana. No quisimos limitarnos a realizar la búsqueda exclusivamente de las vías de drenaje parametriales, que, siendo más frecuentes y con mejores TD por su mayor sencillez y reproductibilidad, no son exclusivas del drenaje uterino. Añadir, que no sustituir, la vía de drenaje no tan infrecuente infundibular supone sumar la posibilidad de encontrar diseminación tumoral a este nivel. En nuestra experiencia resulta evidente la visualización inmediata tras la inyección de ICG y fluorescencia de la adquisición del trazador por el órgano diana y la visualización ulterior de todas sus vías de drenaje, incluyendo la infundibular a territorio aórtico.

Obtuvimos una mediana de 1 GC aórtico y 2,5 pélvico. Este hecho es

importante, ya que en el territorio pélvico es, a nuestro juicio, más fácil seguir las vías linfáticas aferentes y seleccionar la primera estación de drenaje de la vía parametrial superior e inferior, pero esta tarea es más complicada en el territorio aórtico, donde es arduo seguir las vías de drenaje linfático y seleccionar con precisión el GC.

Se podría discutir si este GC aórtico que emite fluorescencia y no hemos podido seguir con precisión su vía de drenaje, es un "verdadero GC aórtico" y no una estación secundaria procedente de otra localización, ya que su identificación inequívoca pasaría por la inyección única en el infundíbulo y visualización de sus vías de drenaje. De hecho, la principal limitación de este estudio es la definición de ganglio centinela aórtico utilizada metodológicamente y si son realmente verdaderos GC, ya que aunque observamos claramente la vía de diseminación infundibulopélvica, no podemos diferenciar si el canal aferente que llega al ganglio centinela aórtico proviene de la vía pélvica y da lugar a ganglios teñidos como segunda estación (falsos GC) o de ganglios directos por vía infundibular (potencialmente verdaderos GC) o ambos (no es posible definir verdaderos GC). De hecho, retrasar la extracción del GC aórtico puede hacer que el trazador acabe provocando una linfografía de toda la cadena ganglionar. Por esta razón, es importante extirpar selectivamente el primer ganglio de la cadena de drenaje, tal como se define en el concepto de ganglio centinela, lo que por razones obvias es más difícil de realizar a nivel aórtico.

Sin embargo, el hecho de que en nuestra serie hemos sido capaces de detectar la afectación ganglionar aórtica en el GC sin tener ningún falso negativo tras la linfadenectomía a este nivel, apoya que extirpamos, al menos en un alto porcentaje de casos, el ganglio centinela aórtico auténtico.

En este estudio nos hemos esforzado en detectar vías de drenaje directas

a la región aortocava, obteniendo buenos resultados a este nivel, tal y como han publicado otros autores (121,123). Sin embargo, su relevancia es un tema controvertido y discutido en la literatura científica (124). La mayoría de los autores le dan poca importancia a la vía infundibular directa a ganglios aórticos, por considerar que la afectación ganglionar aórtica aislada es baja, e inferior al 5%. Nuestros resultados muestran que este dato es relativo, ya que, como discutiremos después, la afectación ganglionar en el CE es poco frecuente pero que supone el 25% de los casos de afectación ganglionar.

Ya hemos indicado que el ICG como trazador permite una excelente visualización del drenaje nodal, pero tiene el inconveniente de que migra rápidamente a lo largo de toda la cadena ganglionar, realizando finalmente una completa linfografía, a diferencia de otros trazadores como el tecnecio.

A nivel aórtico, el uso de ICG en la búsqueda del “GC verdadero” es un hecho que merece la pena discutir. La inyección exclusiva del trazador en el ligamento infundibulopélvico podría resolver el problema de identificar un GC a nivel de la aorta cuyo drenaje sea infundibular y no estaciones secundarias que vengan de la pelvis. Sin embargo esta modificación obviaría la principal vía de drenaje hacia los ganglios pélvicos y el objetivo de esta técnica, que no es más que añadir vías de drenaje e información más real de la afectación ganglionar. Una posibilidad que nuestro equipo no ha explorado y que con los datos más maduros y el aprendizaje realizado tras nuestras publicaciones en estos años sería la de inyectar secuencialmente en dos pasos en trazador, realizar primero una inyección en fondo uterino, a ser posible con el campo quirúrgico retroperitoneal expuesto y sin romper vías de drenaje; y posteriormente, tras identificar y extirpar el/los GC aórtico/s, realizar una apertura y exposición de las vías de drenaje pélvicas e inyectar del

trazador a nivel cervical y buscar las vías de drenaje pélvicas..

Investigaciones futuras deberían evaluar la demostración inequívoca de la identificación del verdadero GC aórtico. Otra opción a desarrollar quizás sería la elaboración de un nuevo trazador que solucionara estos problemas. Debería ser un trazador que pudiera visualizarse como el ICG, con mayor peso molecular para que no migre a estaciones ganglionares sucesivas o bien diseñar trazadores duales con este fin, como combinaciones de ICG con Tecnecio 99.

Por otra parte, hemos detectado que el IMC de la paciente es una cuestión relevante en la detección del GC en el territorio aórtico y debe ser considerado. La obesidad es un factor que influye de manera desfavorable para acceder al territorio ganglionar aórtico transperitoneal y dificulta su visualización. Esta variable no afectó de forma significativa a nuestra capacidad para detectar el GC pélvico.

## 5.2. Rendimiento de la técnica del GC

Uno de los objetivos de esta Tesis Doctoral fue evaluar el rendimiento de la técnica del ganglio centinela. Nuestros resultados fueron buenos indicando una S del 98,3% (IC 95% de 91,0% al 99,7%), una E del 100% (IC 95% de 98,5% al 100%), un VPN del 99,6% (IC 95% del 97,8 al 99,9%), un VPP del 100% (IC 95% del 93,8% al 100%) y un FN del 1,69% (IC 95% del 0,3% al 9,0%). Solo identificamos un falso negativo en una paciente que no mostró afectación ganglionar en los GC pélvico y aórtico y tuvo 2 metástasis aórticas aisladas de un total de 18 ganglios aórticos extirpados y ningún ganglio pélvico positivo de los 13 ganglios analizados.

Las cifras realmente importantes en la valoración de la técnica de



detección del ganglio centinela son la alta sensibilidad, y, sobre todo, el alto valor predictivo negativo. En nuestra serie hemos superado con creces las cifras aportadas en la revisión sistemática de la Cochrane publicada en 2021 (94) que reflejan una sensibilidad del 92,5% (IC 95% del 81,8% al 97.1%) extraída de 9 estudios con 953 mujeres. Dos metaanálisis publicados con anterioridad obtienen resultados similares. Bodurtha et al. (125) publicaron cifras de S del 96% (IC 95% del 91%-98%) con un total de 4915 mujeres de 55 estudios, que tenían como requisito para ser incluidos aportar un mínimo de 10 casos de CE. How et al. (87) con 5348 mujeres y 48 estudios que incluían más de 30 casos de CE cada uno de ellos, arrojan cifras de S del 94% (IC 95% del 91 al 96%).

Respecto al VPN tenemos que matizar que nuestro único FN fue en territorio aórtico y no pélvico, dato que muchos de los estudios publicados no reportan. Aun así, nuestro VPN fue del 99,6% y es comparable con las cifras publicadas por otros autores. How et al. (87) publicaron un VPN del 100% (IC 95% del 99 al 100%) y Cormier et al.(126) obtuvieron un VPN del 99% con una tasa de FN del 5% (9 casos) del total de 17 estudios analizados en su metaanálisis.

### 5.3. Metástasis aórticas aisladas

La búsqueda activa del GC a nivel aórtico, junto con el ultraestadiaje nos han permitido identificar un porcentaje considerable de metástasis aisladas en territorio aórtico que fue uno de los objetivos de la presente Tesis Doctoral. En el global de las pacientes identificamos un 1.5% de metástasis ganglionar aórtica aislada para macrometástasis y un 4.2% incluyendo las micrometástasis. Estas cifras variaron en función del preoperatorio y fueron del 1.9% en CE de bajo riesgo y del 6.4% en CE

de alto riesgo. En el grupo de bajo riesgo no hubo macrometástasis aórticas aisladas, y sólo 1 paciente presentó micrometástasis. Aunque en los casos de CE de bajo riesgo no se ha practicado una linfadenectomía aórtica posterior, el porcentaje de afectación en área pélvica y aórtica ha sido similar. En el grupo de pacientes con ganglios positivos 1 de cada 4 mujeres presentó metástasis de manera aislada en el territorio aortocavo. Estas cifras fueron ligeramente superiores en CE de alto riesgo vs bajo riesgo (26,2% y 21,4% respectivamente).

Estos resultados son similares a los publicados por otros autores, aunque su técnica de inyección del trazador para la detección del GC haya sido diferente. Como ya hemos mencionado, en el estudio de Martinelli et al. (104) inyectan el trazador a nivel uterino por histeroscopia y obtiene unas TD algo más bajas que las nuestras. Sin embargo, cuando evalúan las metástasis aórticas aisladas obtienen unas cifras muy similares. Así, en su serie encuentran un 12,3% de pacientes con metástasis ganglionar y destacan que 1 de cada 4 pacientes (27,3%) tienen metástasis exclusiva en el área aórtica.

Hay otros estudios que analizan las tasas de afectación aórtica aislada y publican cifras que no alcanzan el 5%. Así Abu-Rustum et al. (127) reflejaron una afectación <5% al analizar el total de mujeres con CE que tienen metástasis en la región aórtica con la condición de que no existiera afectación ganglionar pélvica. En el metaanálisis de Chiang et al. (128) revisaron un total de 18 publicaciones, incluyendo sus propios datos, y obtuvieron una cifra de metástasis aórtica aislada del 1,7% sumando un total de 6024 pacientes con 103 casos afectados. En realidad, su metaanálisis solamente constaba de la suma de las pacientes con afectación aórtica y ganglios pélvicos negativos recogidos en 18 publicaciones que daban de 1983 hasta 2011. Destacando que uno de los estudios incluidos del 1997 arroja cifras del 8,2% (129).

Las metástasis ganglionares totales se incrementan en el CE de alto riesgo preoperatorio. En nuestra serie, considerando la enfermedad de bajo volumen, este % se incrementa del 4,4% para tumores de bajo riesgo al 15,7% para tumores de riesgo alto e intermedio. Teniendo en cuenta que hemos detectado similar proporción de metástasis aórticas aisladas, aproximadamente 1 de cada 4 (21,4% y 26,2% respectivamente), la probabilidad de encontrarnos ante este hecho en el global de pacientes se incrementa. Autores como Boronow et al. (130), publicaron una cifra de 2-5-4% para CE de alto riesgo y teniendo en cuenta que sólo detectaban macrometástasis y no enfermedad de bajo volumen, son cifras que se corresponden a la realidad de encontrarse con 1 de cada 4 ganglios positivos ubicados de forma aislada en el área aórtica.

Posteriormente el NRG *Oncology/Gynecologic Oncology Group* publicó un estudio donde se hace una revisión de las diferentes variables asociadas a la afectación ganglionar y se analiza la relación de ganglios pélvicos positivos y ganglios aórticos positivos. Observaron que de 5132 pacientes con CE que tenían información ganglionar pélvica y aórtica, había 335 con metástasis ganglionar pélvica y 413 con metástasis ganglionar aórtica, arrojando una afectación ganglionar global del 13,8%. Además, más de la mitad de las pacientes con afectación ganglionar tenían afectación ganglionar aórtica, datos que concuerdan con nuestros resultados. Al analizar las metástasis ganglionares aórticas aisladas, identificaron un 0,9% en cánceres endometrioides (un 10.6% del total de pacientes con N+) y un 2,5% en cánceres con histología tipo II (un 10.1% del total de pacientes con N+) (131), tasas que se reproducen en nuestra serie.

Estas cifras son aparentemente bajas, pero adquieren mayor valor si tenemos en cuenta que la metástasis ganglionar en el CE es un hecho

“raro” que sucede clásicamente en un 10% de los casos (3). Cuando analizamos la tasa de afectación aórtica aislada en el subgrupo de pacientes con afectación ganglionar, las cifras ascienden hasta el 24,4 % si seleccionamos los casos de alto riesgo y aún más si detectamos enfermedad de bajo volumen (124,132).

El hecho de no buscar el ganglio centinela en región aórtica supone aceptar de entrada la pérdida de estas pacientes (133). Esta actitud probablemente no sea relevante en tumores de bajo riesgo, pero pensamos que puede tener trascendencia en tumores de alto riesgo.

La interpretación de esta baja afectación ganglionar aórtica domina actualmente el pensamiento y la elaboración de las diferentes guías y recomendaciones de todas las sociedades a nivel internacional. Así, dejan la decisión de evaluación ganglionar aórtica más laxa y “a criterio del cirujano” (134,135), o permiten su evaluación mediante técnicas de imagen (7), que han demostrado escasa rentabilidad para la detección de enfermedad ganglionar. También se han desarrollado modelos predictivos para la detección preoperatoria de metástasis ganglionar con buenos resultados (AUC 0.85 (95%CI: 0.77-0.92)) (136) que incluyen otros parámetros además del tamaño ganglionar por RM, como la infiltración miometrial por RM, CA125, y biopsia preoperatoria. La irrupción de la radiómica todavía no proporciona diferencias en la discriminación de enfermedad ganglionar (137). Quizás en un futuro la Inteligencia Artificial pueda aportar mejoras diagnósticas en la evaluación del CE y del resto de los cánceres ginecológicos (138,139).

La posibilidad de identificar metástasis aórticas aisladas en el cáncer de endometrio ha sido un tema ampliamente discutido por diferentes autores. Burke et al (96) ya en el año 1996 alertaron sobre las vías de diseminación ganglionar directa a ganglios pélvicos y aórticos, con una doble vía infundibular, saltando los ganglios pélvicos directamente a aórticos. En

este primer trabajo sobre GC en CE se puso en evidencia la implicación ganglionar tanto de GC pélvicos como de aórticos.

Geppert et al. (140) demuestran visualmente mediante cirugía robótica y cámaras de fluorescencia las diferentes vías de drenaje en función de la ubicación de la inyección realizada, y demuestran la existencia de la vía infundíbulo-pélvica, aunque sorprendentemente fallaron a la hora de encontrar un ganglio centinela en esta vía. Como comentario a este artículo, nuestro grupo envió una carta al editor que fue publicada en su revista, resaltando la problemática del abordaje ganglionar aórtico especialmente en casos de alto riesgo y tumores con histologías desfavorables. Este escrito hace referencia a la pertinencia de localizar un ganglio centinela en todas las vías de drenaje ganglionar y no sólo en las que son más fáciles o con mayores tasas de detección. El principal motivo que nos llevó a compartir nuestra opinión fue la publicación de las primeras recomendaciones sobre ganglio centinela a nivel mundial y donde se dejaba a discreción del cirujano el abordaje del territorio ganglionar aórtico. Recomendaciones que sorprendentemente se han mantenido hasta la fecha en las guías NCCN (68), las recomendaciones de consenso de la SGO (135) y las guías ESGO-ESTRO-ESP (7).

Nuestro grupo realiza una interpretación más rigurosa de este hecho, y aunque objetivamos una baja afectación ganglionar global como cabría esperar, obtenemos una tasa del 25% de afectación ganglionar aórtica aislada en el subgrupo de pacientes con afectación ganglionar.

Como ya hemos indicado, en las pacientes de bajo riesgo no hubo macrometástasis aórticas aisladas, y sólo 1 paciente presentó micrometástasis, quizás en este grupo se podría evitar la detección del GC aórtico. Sin embargo, en el grupo de alto riesgo, se identificaron macrometástasis y micrometástasis aórticas aisladas en 6 de las 27 pacientes con ganglios positivos, (26,2%), y supuso la modificación del

estadio y el tratamiento complementario. Hecho que no se hubiera producido si se hubiera realizado la técnica actualmente aceptada de GC con inyección cervical.

Por tanto, la búsqueda activa del GC a nivel aórtico puede tener poca trascendencia en tumores de bajo riesgo, pero sin duda adquiere gran relevancia en los tumores de alto riesgo, como discutimos en una editorial del *Lancet Oncology* (124). En esta publicación resaltamos la existencia de casos de metástasis ganglionar aórtica aislada, y como esta detección se omite sistemáticamente en la técnica de GC recogida en todos los protocolos y realizada en prácticamente la mayoría de los centros. Con esta editorial quisimos motivar a la comunidad científica para resolver el problema de la detección de enfermedad ganglionar a nivel aórtico especialmente en los casos donde pudiera tener una relevancia clínica, como son las pacientes alto riesgo de CE.

#### 5.4. Situación actual en la evaluación ganglionar con la técnica del GC

Actualmente la evaluación inicial de los ganglios aórticos dentro del protocolo del GC quedan a discreción del cirujano en las guías americanas (67) y no se consideran en las guías ESGO/ESTRO/ESP (5), justificándolo porque esta situación va a suceder de manera excepcional. Consideran que solo en el caso de identificar metástasis ganglionares pélvicas existe un riesgo incrementado de afectación aórtica por lo que se debería evaluar en caso de afectación pélvica, ya que su positividad conlleva tratamiento radioterápico de dicha cadena, y se permite que esa evaluación se realice por imagen. Pero es un tema muy controvertido y todavía en las guías de la Sección de Oncología de la Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia (141), donde se aconseja realizar una linfadenectomía paraaórtica en los casos de alto riesgo preoperatorio

(41,42) por el mayor riesgo de afectación ganglionar global y por ende, aórtica, que tienen éstos.

Parece que está bien establecido que en el caso de metástasis ganglionar pélvica identificada con la técnica del GC, no tiene ningún interés completar una linfadenectomía a este nivel, ya que esta información solo tiene interés pronóstico y para dirigir tratamientos adyuvantes, y es aceptado que no es per se terapéutica (41,42). En este tema también existe cierta controversia (43), y actualmente hay dos ensayos aleatorizados para evaluar el impacto en la supervivencia de la linfadenectomía pélvica y aórtica, el estudio ECLAT (142) y el SEPAL-P3 (143).

En cambio, en este subgrupo de pacientes con afectación ganglionar pélvica, como ya hemos puntualizado, sí tiene interés conocer el estado ganglionar aórtico porque puede modificar el tratamiento adyuvante. Este dato se puede valorar mediante técnicas de imagen, o realizando una linfadenectomía aórtica bien en el mismo acto quirúrgico en caso de conocer esta información de forma intraoperatoria o de forma diferida. La primera de las opciones quirúrgicas se descarta porque se desaconseja el estudio intraoperatorio ganglionar convencional por su escasa sensibilidad, sobre todo para encontrar enfermedad de bajo volumen. Aunque este aspecto podría solventarse en los tumores que expresen la citoqueratina 19 con la técnica OSNA tal y como explicamos más adelante. Habitualmente el resultado histológico es diferido y en caso de positividad pélvica es una cuestión abierta si realizar una linfadenectomía aórtica de reestadiaje. Podría ser aceptable el omitir una posible afectación aórtica positiva frente a la morbilidad que conlleva una reintervención en pacientes a menudo obesas, en un periodo postoperatorio inflamatorio (144).

La dificultad para obtener un estudio intraoperatorio adecuado, junto con

el incremento en la morbilidad que conlleva una segunda cirugía, han favorecido la utilización de las técnicas de imagen para evaluar la afectación ganglionar a nivel aórtico. Las técnicas de imagen han demostrado una alta rentabilidad en este contexto, especialmente el PET/TAC, alcanzado S del 50-85%, E del 88-100% y VPN del 75-100% (145–147).

Un algoritmo terapéutico moderno en línea con las guías ESGO/ESTRO/ESP (5) es el publicado por Laas et al (148), que plantea realizar sólo GC pélvico en casos de CE de riesgo bajo e intermedio, con la posibilidad de obviarlo en riesgo bajo sin infiltración miometrial; y un GC y evaluación aórtica en casos de riesgo alto-intermedio y alto, con la posibilidad abierta de realizar una técnica de imagen a nivel aórtico o una linfadenectomía a este nivel en caso de positividad ganglionar pélvica.

Queda patente pues la problemática de la evaluación aórtica en los diferentes protocolos y guías publicadas en la actualidad, donde la evaluación aórtica cobra importancia sobre todo en casos de alto riesgo, y donde a falta de una mejor evaluación quirúrgica aórtica para evitar reintervenciones, se contempla realizar una evaluación por imagen.

Nuestro estudio apoya la idea de abordar esta problemática detectando la vía de drenaje infundibular y el GC aórtico durante la cirugía inicial. No solo resolveríamos esta cuestión, puesto que en caso de pacientes con metástasis ganglionares pélvicas tendríamos una evaluación quirúrgica del área aórtica, sino que además de añadiríamos la posibilidad de identificación de metástasis aórticas aisladas como hemos destacado en el apartado anterior.

La técnica del ganglio centinela se ha abierto paso definitivamente con solidez en el tratamiento del CE, y actualmente es una alternativa válida a la linfadenectomía para la evaluación de los ganglios linfáticos, basada



en estudios prospectivos con nivel de evidencia 3 (62–65), aunque los datos de supervivencia son todavía inmaduros y en su mayoría retrospectivos, y estamos pendientes de los resultados del estudio prospectivo de no inferioridad SELECT (69) y del controlado aleatorizado prospectivo SENTIRAD (NCT02598219) para verificar su ya aceptada validación.

Estos datos apoyan la idea de que no hay diferencia entre los dos enfoques, y que completar una linfadenectomía “back-up” en los casos positivos tampoco mejora la supervivencia (149,150), a pesar de la clásica controversia (41,43,151) al respecto, su valor radica en definir un estadio pronóstico y dirigir el tratamiento adyuvante.

Creemos que debería considerarse la inclusión de la evaluación sistemática del territorio ganglionar aórtico, al menos en los casos de alto riesgo de cáncer de endometrio, antes de omitir sistemáticamente su evaluación o de hacerlo por técnicas de imagen, donde está demostrado ya su baja sensibilidad de detección.

#### 5.5. Reproducibilidad

En el sexto artículo incluido en esta Tesis Doctoral abordamos la reproducibilidad de la técnica del GC con inyección dual fúndica y cervical. En este estudio participaron tres cirujanos, dos de ellos experimentados, y el tercero en formación en cirugía oncológica. No encontramos diferencias significativas en las tasas de detección global, aórtica, pélvica y pélvica bilateral entre los 3 cirujanos que participaron en el estudio,

En todos los casos se utilizó la misma sistemática y el mismo protocolo de inyección, y se reprodujeron similares TD, incluso en territorios de

mayor complejidad de detección del GC como el territorio aórtico. Siguiendo nuestra sistemática, siempre realizamos una disección del territorio aortocavo hasta la vena renal buscando activamente el GC aórtico, y no nos limitamos a una simple transiluminación.

Las tasas de detección pélvica bilateral han sido similares ( $p=0,778$ ). Durante el procedimiento los cirujanos siguieron la misma sistemática para identificar el GC, descrita en el apartado de material y métodos. En los primeros años de realización de este procedimiento esta sistemática no estaba del todo establecida, y ha sido la experiencia adquirida con el transcurso del tiempo lo que ha propiciado a la sistematización del procedimiento mejorando con ello los resultados; este hecho está excelentemente descrito por Capozzi et al. (82) y lo desarrollaremos en el siguiente apartado.

Queremos destacar que el cirujano en formación obtuvo una TD superior a nivel aórtico, aunque las diferencias no alcanzaron la significación estadística ( $p=0,0822$ ). Este hecho se justifica por las diferentes características basales de las pacientes, ya que en su grupo hubo un mayor número de pacientes no catalogadas como obesas. Tampoco se controló que el tejido enviado correspondiera realmente a tejido nodal y no a canales linfáticos o tejido graso.

Como hemos indicado, la obesidad dificulta la cirugía y puede disminuir la TD a nivel aórtico. De hecho, en este estudio fue el único factor que se asoció a una disminución de la TD aortica en el análisis multivariante. Observamos que la tasa de detección disminuyó un 7,3% por cada aumento de una unidad en el IMC.

La detección del ganglio centinela pélvico resulta sencilla y la mayoría de los oncólogos ginecológicos pueden realizarla con un tiempo quirúrgico mínimo tras una curva de aprendizaje. Pero es cierto que la detección del

ganglio centinela aórtico añade complejidad al procedimiento y requiere mayores habilidades quirúrgicas, y ésta puede ser la mayor dificultad para extender su uso en otros centros. No obstante, con este estudio demostramos que un fellow en formación puede realizar una correcta detección del ganglio centinela aórtico y que nuestro sistema es reproducible.

El número de GC obtenidos por área también fue similar entre los cirujanos. Este aspecto tiene trascendencia en la técnica del GC ya que es de vital importancia extraer la estación primaria y no las secundarias. Mas aun conociendo que el uso del trazador ICG tiene la peculiaridad de no quedarse en el primer ganglio al que drena y se extiende tempranamente al resto de la cadena ganglionar.

Otro aspecto que analizamos fue el porcentaje de casos en los que ha existido detección y ésta ha resultado positiva para metástasis tanto en el área pélvica como en la aortica. No hubo diferencias significativas en la comparación de estos porcentajes entre los 3 cirujanos ( $p=0,466$ ). El cirujano 2 encontró más ganglios centinela positivos en su población, pero esta diferencia se anula ajustando los casos de CE de alto riesgo mediante regresión logística multivariante. Esta misma situación se repitió al comparar los casos de metástasis pélvicas aisladas, donde se encontraron diferencias significativas que de nuevo se asociaron a la estratificación del riesgo.

El hallazgo de metástasis aórticas aisladas también se reprodujo en los tres cirujanos. Recordamos como nuestra tasa de detección global fue del 4,2 % incluyendo las micrometástasis y se vio favorecida por la búsqueda activa del ganglio centinela a este nivel.

La principal limitación de este estudio reside en su carácter post-hoc, por lo que no fue un estudio diseñado para establecer diferencias entre tres

cirujanos. Sin embargo, los resultados se ven refrendados por la amplia recogida de datos de forma prospectiva durante 5 años, con búsquedas activas y sistemáticas del ganglio centinela aórtico, siguiendo un mismo protocolo, consiguiendo con ello demostrar la validez interna de nuestra técnica.

Su principal aportación radica en ser el único estudio que compara la reproducibilidad de la técnica en el territorio aórtico, concluyendo que es una técnica factible y reproducible entre diferentes cirujanos con la formación adecuada.

#### 5.5. Sistemática de búsqueda del Ganglio Centinela

La sistemática de búsqueda del GC es un aspecto que cada vez se debate mas en la literatura científica (97,152). Todos los autores coinciden en la importancia de seguir una sistemática para optimizar los resultados de la técnica. Aun así, a dia de hoy, las diferentes guias no recomiendan que sistemática seguir.

En nuestro servicio seguimos siempre la misma sistemática para la identificación del GC descrita en el apartado de material y métodos. Comenzamos la búsqueda pélvica por el ganglio visualizado más proximal a la via de drenaje correspondiente y buscamos sus canales aferentes tal y como hemos descrito. Están descritas sistemáticas diferentes (97). Hay autores que empiezan por una apertura y disección de todos los espacios avasculares, y después realizan la búsqueda del GC. Comienzan por la identificación de la arteria umbilical obliterada y continúan con una disección lateral a la misma, identificando vasos iliacos externos, arteria iliaca y ureter, o bien de manera inversa.

En nuestro caso optamos por realizar la mínima disección necesaria para

identificar el GC, y no realizar aperturas de fosas pararectales en caso de una correcta identificación del GC para disminuir tanto el tiempo, como la dificultad y el riesgo de complicaciones intraoperatorias. Esta sistemática nos resultó más sencilla y hay que considerar además que este procedimiento no estaba sistematizado en ninguna publicación en los primeros años de introducción de la técnica hasta que se validó.

#### 5.6. Vía de abordaje

Otra publicación interesante incluida en esta Tesis Doctoral detalla los resultados de la evaluación de las diferentes vías de abordaje para la detección de GC aórtico. De hecho se trata del primer trabajo publicado hasta la fecha que evalúa las diferencias entre el abordaje transperitoneal y el retroperitoneal en la detección de GC a nivel paraaórtico en términos de TD y de localización anatómica de los ganglios.

Los resultados de este estudio se obtuvieron tras realizar un análisis post-hoc de nuestra serie. Tal y como está recogido en el capítulo de material y métodos, la vía de abordaje de los ganglios aórticos en nuestro protocolo se decide en función de la estratificación preoperatoria.

Por esta diferente estratificación de riesgo preoperatoria bajo o alto para afectación ganglionar, era de esperar que hubiera diferencias entre ambas poblaciones en las tasas de afectación ganglionar. Sin embargo, a priori, no pensamos que existiera ninguna razón para que el número de GC obtenidos a este nivel fuera diferente.

Utilizamos la vía extraperitoneal cuando hay indicación de realizar una linfadenectomía aortocava tras la evaluación del riesgo preoperatoria, ya que facilita el abordaje de las zonas ganglionares infrarrenales consideradas especialmente importantes en el CE de alto riesgo (29).

También conlleva alejar del campo quirúrgico las asas intestinales que dificultan la cirugía, especialmente en las mujeres obesas características de este cáncer (153). Esta elección está corroborada por otros autores que han descrito que el número de ganglios aortocavos obtenidos por el abordaje extraperitoneal es superior (154,155), especialmente en los pacientes con mayor IMC (153).

La vía de abordaje transperitoneal la reservamos para las mujeres que no tienen indicación de linfadenectomía aortocava y donde sólo queremos realizar una búsqueda del ganglio centinela aórtico. Consideramos que estas pacientes no deben someterse a la mayor disección que precisa la vía extraperitoneal, ni a la colocación de los dos trócares adicionales que requiere.

La detección del GC aórtico fue similar para ambas vías de abordaje (65% en la vía transperitoneal y 69,6% en la retroperitoneal), con el hallazgo habitualmente de un GC. En ocasiones identificamos más de un ganglio, mostrando el cuartil 75 de nuestro estudio 3 GC aórticos. Indicar también que otros autores no han encontrado diferencias significativas (156).

Sin embargo, la localización de los GC detectados varió según la vía de abordaje de acceso realizado. Hubo una mayor localización de ganglios "derechos" (GC laterocavo, precavo e interaortocavo) en el abordaje transperitoneal frente al retroperitoneal (54,9% vs. 30,2%;  $p=0.002$ ). Probablemente es la consecuencia de una mejor visualización de la cara anterior de los grandes vasos, especialmente los laterocavos e interaortocavos con este abordaje. Sin embargo, hubo una mayor localización de los ganglios "izquierdos" (GC preaórticos y lateroaórticos) en el abordaje extraperitoneal (65,1% vs. 43,8%;  $P= 0.002$ ). Estas diferencias fueron motivadas por un mejor acceso a la región lateroaórtica e infrarrenal por el abordaje extraperitoneal, así como por la realización posterior de una linfadenectomía.

No encontramos diferencias significativas en la identificación del GC por encima o por debajo de la arteria mesentérica inferior (AMI).

La vía de abordaje condiciona la búsqueda del GC pélvico, y podría modificar las tasas de detección y el número de ganglios obtenidos a este nivel. En las pacientes con bajo riesgo a las que se les realiza un abordaje transperitoneal, la búsqueda del GC a nivel pélvico se realiza inmediatamente después de la identificación del GC aórtico. Sin embargo, en las pacientes de alto riesgo preoperatorio, como hemos indicado, realizamos un abordaje extraperitoneal y retrasamos la búsqueda del GC pélvico hasta la finalización de la linfadenectomía aortocava. Hoy en día se conoce la importancia en realizar la búsqueda del GC inmediatamente tras la inyección del trazador por la rápida migración de éste llegando a producir una completa linfografía de las vías de drenaje linfático. De hecho, algunos autores realizan la inyección del trazador una vez que el espacio retroperitoneal ya se encuentra expuesto para realizar la búsqueda. Nuestros resultados muestran que la TD pélvica transperitoneal y extraperitoneal fueron del 92,0% y 87,0% respectivamente, sin diferencias significativas. Hubo un aumento en la detección pélvica bilateral en el abordaje transperitoneal (71,2% vs. 63,5%), aunque esta diferencia no fue estadísticamente significativa.

No encontramos diferencias significativas en la TD de metástasis aórticas aisladas por los dos abordajes, trans y retroperitoneal: 5,7% y 3,3%, respectivamente, correspondiendo al 20,6% y 29,4%, respectivamente, del total de mujeres con ganglios positivos. Es verdad que identificamos un porcentaje mayor de metástasis pélvicas aisladas con el abordaje extraperitoneal, pero este mayor porcentaje podría explicarse por las diferencias en los grupos preoperatorios. Recordamos que el abordaje extraperitoneal se limita a pacientes de alto riesgo donde existe una mayor probabilidad de afectación ganglionar y siempre se practica una

linfadenectomía aórtica.

Encontramos metástasis aórticas aisladas de forma similar con ambos abordajes. Aunque el porcentaje de pacientes con afectación ganglionar en el grupo de bajo riesgo fue menor (7,3% frente al 26,7% tras ultraestadiaje en nuestra serie), el porcentaje de afectación aórtica aislada fue similar en los grupos de bajo y alto riesgo. Hallazgos similares han sido reportados por un análisis retrospectivo de 2767 pacientes con compromiso ganglionar de la base de datos Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) (157).

Estos datos, como hemos comentado previamente, tienen la limitación de ser un estudio post-hoc, no diseñado para resolver las diferencias entre ambas vías y expuesto al sesgo de poblaciones no homogéneas. Sin embargo, no es plausible que la TD o la localización anatómica de los ganglios tengan que ser diferentes por este motivo.

El punto fuerte de este estudio es su carácter prospectivo, incluyendo un elevado número de pacientes de forma consecutivas, y durante 5 años. Otro hecho a destacar es que hasta la fecha no existe ningún estudio publicado que evalúe las diferencias entre el abordaje retroperitoneal y transperitoneal en la detección del GC en cáncer de endometrio.

Aunque nuestros resultados son excelentes, consiguiendo identificar metástasis ganglionares aórticas muy difíciles de detectar por inyección cervical, no podemos asegurar que en todas las ocasiones que definimos un GC aórtico éste sea realmente el verdadero GC. De hecho, las diferencias encontradas en los dos enfoques apoyan esta hipótesis. No podemos descartar que aunque extirpemos ganglios que emiten fluorescencia y que se encuentran en la vía de drenaje, éstos sean siempre el GC “verdadero”; y que tengamos una tendencia a seleccionar el ganglio con mayor probabilidad de estar afecto en función del abordaje



que realizamos dada la gran dificultad en territorio aórtico de seguir las vías aferentes de drenaje linfático, pero que efectivamente lo hayamos identificado bien en un alto número de casos dados nuestras excelentes datos en términos de FN, con solo 1 FN en toda nuestra serie. Podríamos haber definido estos ganglios como ganglios “teñidos”, pero esto no se corresponde ni con el objetivo de esta investigación ni con los resultados obtenidos en este estudio.

Como ya hemos indicado, las investigaciones futuras deberían de ir dirigidas a la identificación inequívoca del GC aórtico y comparar la tasa de detección y localización del GC aórtico en función del abordaje retro o transperitoneal. Así mismo, debería evaluarse su impacto en la morbilidad y otros resultados perioperatorios en poblaciones homogéneas con CE. Podría así optarse por una vía u otra en función de las características anatómicas de la paciente, como la obesidad tipo 2 o tipo 3, o la sospecha de cuadros adherenciales.

#### 5.7. Linfadenectomía 2º tiempo tras upstage

Otro aspecto que nos pareció de gran interés fue evaluar las consecuencias de realizar una linfadenectomía en pacientes que habían sido consideradas de bajo riesgo y se les había realizado una biopsia del GC. Esta cirugía de reestadiaje formaba parte del protocolo del tratamiento del CE, cuando todavía la biopsia del GC se consideraba experimental. Su indicación se hacía tras el estudio histológico definitivo, bien por upstage a un grado histológico 3, un hallazgo de IELV o un diagnóstico de un tumor tipo II de Bockhman. En la cuarta publicación de esta Tesis Doctoral mostramos el escaso valor, y el incremento de morbilidad que supone esta 2ª cirugía de reestadiaje en el grupo de pacientes a las que se les había practicado una técnica de GC previa

frente a las que no se había hecho la identificación del GC. Observamos que el tiempo quirúrgico y las complicaciones operatorias de esta reestadificación ganglionar fueron significativamente superiores en las pacientes que habían sido sometidas a la técnica del GC.

La decisión de practicar una segunda cirugía en este grupo de pacientes aún sigue siendo un tema controvertido. Hay autores que abogan por la realización de una estadificación ganglionar completa tras un upstage a mayor riesgo, práctica habitual en Europa, pero no en EE. UU., justificada por el cambio en la indicación en el tratamiento adyuvante. Así, el hallazgo de metástasis ganglionares implicaría un cambio de tratamiento, o la ausencia de esta información podría condicionar la administración de radioterapia externa en otros casos.

En aquella época y cuando no se realizaba una reestadificación, en los casos de riesgo alto-intermedio, con IELV (+) o en los de alto riesgo FIGO IBG3, se aconseja la administración de radioterapia de haz externo (EBRT), con nivel de evidencia IIIB (36).

Si en este grupo de pacientes consideramos que la información del ganglio centinela es suficiente, podríamos obviar la administración de EBRT, pero el GC estaba aún pendiente de validación. La presencia de micrometástasis debe tratarse de forma similar a la existencia de macrometástasis, no así los casos de CTA, que deben ser tratados en base a factores uterinos (59).

En este estudio destacamos que la realización de una reestadificación ganglionar en pacientes con una GC en cirugía previa realizada presenta grandes dificultades y conlleva un incremento de la morbilidad. Además, pensamos que dicha reestadificación tiene un valor limitado dado que en ningún caso se modificó el tratamiento adyuvante tras efectuar esta segunda cirugía.

La duración mayor de la cirugía en el grupo de GC previo, puede explicarse por la fibrosis retroperitoneal que se genera tras la apertura de las zonas paraaórtica y pélvica. Como consecuencia, las segundas cirugías suelen requerir algún tipo de adhesiolisis y los ojales peritoneales en el acceso retroperitoneal a la zona aórtica se provocaron en más ocasiones. Además, el informe quirúrgico registró la cirugía como difícil en 6/10 de los pacientes.

El porcentaje de complicaciones en el grupo GC previo fue casi 3 veces mayor, 40% vs 17,65%, aunque no alcanzó significación estadística, muy probablemente debido al bajo número de pacientes que tuvimos para realizar este análisis. No sólo fue preocupante el aumento de la morbilidad asociado a la duración de la cirugía, sino también el hecho de que todas las complicaciones intraoperatorias que se produjeron fueron vasculares, a nivel de la vena ilíaca, la vena cava, la vena renal y la arteria mesentérica inferior. Una complicación vascular en el grupo de GC previo requirió la conversión a laparotomía. En general, el porcentaje de complicaciones vasculares en ambos grupos fue muy elevado, aunque no podemos olvidar que todas ellas son segundas cirugías de reestadificación. Precisamente la observación de este aumento de la dificultad quirúrgica fue lo que nos motivó a realizar esta investigación. El incremento de complicaciones sobre todo en el grupo GC previo, es un aspecto que hay que tener en especial consideración a la hora de indicar y realizar una reestadificación ganglionar.

El número de ganglios obtenidos en el grupo GC previo fue menor, aunque sin diferencias significativas, probablemente debido al escaso número de casos estudiados sin la potencia suficiente para encontrar estas diferencias. El número de ganglios obtenidos depende, en última instancia, tanto de la minuciosidad del cirujano como del patólogo. Creemos que en este grupo de pacientes el número de ganglios extirpados estuvo influido

negativamente por la fibrosis y las adherencias de la zona.

Tampoco hubo diferencias significativas en la estancia hospitalaria, ni en el tiempo transcurrido hasta el inicio del tratamiento adyuvante. Una vez más, su detección hubiera sido muy difícil por el tamaño relativamente pequeño de la muestra.

Un hecho a destacar es que en ningún caso la reestadificación ganglionar en el grupo del ganglio centinela supuso un cambio en los tratamientos posteriores. Sólo hubo un caso de positividad ganglionar, que se produjo a nivel paraaórtico aislado en el marco de un carcinoma seroso, que, aunque supuso un cambio de estadio FIGO, no implicó un cambio terapéutico, puesto que al ser un grupo de alto riesgo por histología desfavorable ya tenía indicación de quimioterapia adyuvante. La ausencia de enfermedad a nivel ganglionar sí evitó la radioterapia externa en los casos de riesgo alto-intermedio.

Es extremadamente raro (0,6%) encontrar enfermedad ganglionar en ganglios no centinela cuando el estudio de la GC ha sido negativo (101). En cambio, cuando el GC es positivo, esta posibilidad es bastante frecuente. Tohuami et al. (158), han indicado que la posibilidad de encontrar enfermedad ganglionar en ganglios no centinela tras identificar un GC + es del 34,6%. Esta posibilidad se asocia significativamente con el tamaño de la metástasis en el GC ( $p=0.005$ ), siendo para GC con células tumorales aisladas o micrometástasis tan sólo del 5%. El tamaño de 2 mm sería el punto de corte para decir que el riesgo de metástasis ganglionar en un ganglio no centinela es bajo. Cuando en el GC se detectan macrometástasis, el porcentaje de afectación ganglionar en el resto de los ganglios aumenta hasta el 61%, y en estos casos, existe un amplio debate abierto sobre el beneficio terapéutico de la linfadenectomía en el CE (43,151,159). La realización de una 2ª cirugía en nuestra serie asoció una gran morbilidad intraoperatoria y debería evitarse. Esta mayor morbilidad

y dificultad quirúrgica ya ha sido discutida por otros autores, aunque no se han realizado estudios comparativos. Tohuami et al. (158) proponen un algoritmo de decisión en el que incluye realizar una linfadenectomía en este caso.

Pero a día de hoy conocemos que el valor de la linfadenectomía después de haber realizado el GC únicamente es útil para estadificar y dirigir tratamientos adyuvantes, y no tienen efecto terapéutico, ni impacto en la supervivencia (42,43), por lo que su realización está desestimada. Actualmente se reserva para casos de riesgo alto-intermedio y alto cuando no existe detección de GC en el área correspondiente.

En nuestro servicio, cuando se obtuvieron los datos publicados en este estudio, las pacientes con un upstage tras el diagnóstico histológico definitivo eran sometidas a una linfadenectomía posterior al haberse realizado la técnica del GC dentro de un protocolo de investigación. Posteriormente abandonamos la realización de una linfadenectomía completa en las pacientes estadificadas mediante GC.

Como ya hemos apuntado, este estudio presenta limitaciones por su diseño retrospectivo y el bajo tamaño muestral dada la escasa incidencia de upstage tras una cirugía inicial. Además, los grupos presentan diferencias en el motivo específico de upstage y en el grupo de riesgo ESMO-ESGO-ESTRO al que pertenecen. Pensamos que esto no implica una pérdida de validez en los resultados, especialmente en lo que se refiere a la duración de la cirugía, dificultad y complicaciones secundarias intraoperatorias.

Este estudio no tiene suficiente potencia estadística para mostrar diferencias significativas en algunas de las variables evaluadas, como el número de complicaciones vasculares o el número de ganglios obtenidos. Sin embargo, sus resultados muestran inferencias plausibles. Creemos

que tiene validez interna ya que todos los procedimientos fueron realizados por el mismo grupo de cirujanos oncológicos altamente entrenados. La validez externa dependerá del protocolo específico de cada centro para el estudio del ganglio centinela. Aquellos que no realicen ninguna apertura del espacio aorto-cavo en la búsqueda del ganglio centinela, presumiblemente no presentarán mayor dificultad en esta zona, pero muy probablemente encontrarán mayor fibrosis en la zona pélvica.

#### 5.8. Localización del Ganglio Centinela

Uno de los objetivos de esta Tesis Doctoral fue evaluar la localización del GC tanto a nivel pélvico como aórtico. La mayoría de los GC pélvicos fueron identificados a nivel obturador, ilíaco externo e interilíaco, datos que coinciden con otros autores (160,161). El ganglio con afectación metastásica más frecuente tras inyección cervical ha sido definido por el grupo sueco de *Bollino*, como el ganglio obturador proximal, siendo el ganglio afecto en el 40.9% de los casos (97). Sus datos concuerdan con nuestra serie, aunque la definición de las localizaciones no las hacemos igual. En nuestro estudio definimos 11 localizaciones a nivel pélvico: 5 en cada hemipelvis y 1 presacra. La región obturadora del grupo de *Bollino* corresponde a la interiliaca y obturadora de nuestro estudio, y su ganglio más frecuente, el obturador proximal, se corresponde con el que nosotros definimos como interiliaco, obteniendo datos similares. No hemos encontrado ningún ganglio positivo a nivel pélvico en la región presacra, ni a nivel laterocavo en la región aórtica.

Respecto a la localización del GC a nivel aórtico obtuvimos un porcentaje similar de GC en territorios interaórtocavos, preaórticos y lateroaórticos izquierdos tanto infra como supravesentéricos. Hemos encontrado un ligero mayor número de GC a nivel precavo infravesentérico y casi nulos

GC laterocavos. No hemos encontrado un mayor porcentaje de GC a nivel supramesentérico como esperábamos encontrar. Se detectaron 182 GC a nivel supramesentérico y 313 a nivel inframesentérico, siendo 12 GC positivos a nivel supramesentérico y 24 (el doble de ellos) a nivel inframesentérico. Por lo que podemos concluir que no existe ninguna zona que destaque en cuanto a localización de metástasis ganglionar, y que en nuestra serie hemos encontrado mayor número de GC y mayor número de GC positivos también, a nivel precavo inframesentérico.

Cabe destacar que un porcentaje similar de ganglios han sido positivos tanto en el área pélvica, como en el área aórtica, exactamente un 6,86% y un 7,07% de todos los GC extirpados respectivamente.

#### 5.9. Casos con posibilidad de obviar la técnica del Ganglio Centinela

Otro aspecto que nos parece interesante discutir es la identificación de pacientes en las que se puede evitar realizar la técnica del CE en el cáncer de endometrio.

Cabría pensar que, en pacientes frágiles, en las que clásicamente se evita realizar una linfadenectomía, también deberíamos omitir una evaluación ganglionar mediante técnica del GC, aunque la morbilidad operatoria de este procedimiento sea inferior. Este tema no se ha estudiado y es difícil que se llegue a realizar de forma prospectiva en un futuro. Se podría plantear un estudio que evaluara el incremento de la morbilidad operatoria al asociar la técnica del CG a la histerectomía total simple y doble anexectomía en pacientes seleccionadas bien por edad biológica (con un límite por ejemplo en 80-85 años) o idealmente criterios de edad funcional medidos según fragilidad. En nuestro caso tratamos a estas pacientes de manera conservadora y obviamos su realización.

Otra posibilidad para el grupo de pacientes frágiles sería obviar exclusivamente la búsqueda del ganglio centinela aórtico, que es la parte de la cirugía que añade mayor complejidad al procedimiento, manteniendo la búsqueda del CG pélvico. Con esta estrategia, minimizaríamos el tiempo quirúrgico y los riesgos, y obtendríamos datos de afectación ganglionar.

Otro grupo en el que podría ser discutible la detección del GC aórtico es el de las pacientes con bajo riesgo preoperatorio. Recordamos que la afectación ganglionar en estas pacientes es baja, de un 4,4% (macro y micrometastasis), con un 4,4% adicional incluyendo CTA, y que la técnica del GC permite identificar a estas pacientes suponiendo un cambio radical en pronóstico y tratamiento. Sin embargo, en este grupo la enfermedad aórtica aislada fue diagnosticada solamente en un 0,6% (macro y micrometastasis) y un 1,9% (incluyendo CTA). Este bajo porcentaje del total de pacientes, a juicio del autor, es motivo de analizar la pertinencia de realizar la búsqueda sistemática ganglionar aórtica en este grupo de bajo riesgo, grupo en el que podría ser razonable asumir esa pérdida de detección y obviarlo.

Otro tema de interés es la necesidad de realizar estudios de ultraestadiaje en todas las pacientes. Kim et al. (162) han descrito que podría obviarse en casos de ausencia de infiltración miometrial y tumores de bajo grado por la ausencia de detección de enfermedad de bajo volumen. Esta afirmación coincide con nuestros resultados, ya que no obtuvimos ni un solo caso de afectación ganglionar en estos subgrupos de tumores. Aunque sí se han publicado datos de afectación ganglionar en tumores G3 y serosos sin infiltración miometrial, por lo que para estos tipos histológicos sí estaría indicada la realización de la técnica.

Finalmente, podríamos plantearnos evitar la realización de la técnica del GC en los tumores G1-G2 sin infiltración miometrial. Pero estos datos



solo pueden obtenerse de manera inequívoca de forma postoperatoria, por lo que aconsejamos que se realice la técnica del GC. En estos casos podríamos reservar el ultraestadiaje ganglionar cuando la infiltración alcanza el miometrio.

#### 5.10. Supervivencia

Uno de los objetivos de esta Tesis Doctoral fue evaluar el impacto de la técnica del GC en la supervivencia. Nos planteamos este objetivo puesto que es un aspecto fundamental para validar la técnica con seguridad oncológica.

Como ya hemos indicado la técnica de ganglio centinela facilitó la identificación de enfermedad ganglionar de bajo volumen y con ello la posibilidad de modificar el tratamiento en estas pacientes.

Como cabría esperar, la supervivencia global en nuestra serie se asoció, con la estratificación de riesgo preoperatoria, el estadio FIGO y el tipo histológico del tumor. No identificamos una asociación con la IELV, quizás debido al cambio de los criterios ESGO-ESMO-ESP, donde sólo se da valor al IELV sustancial.

Entre nuestros resultados destacamos positivamente que la supervivencia global fue similar en las pacientes con ganglios negativos y las que fueron diagnosticadas de enfermedad de bajo volumen tanto CTA como micrometástasis tras haber recibido el tratamiento adyuvante oportuno. Nuestros resultados son similares a los obtenidos por otros autores que han realizado este análisis en estudios retrospectivos. Ignatov et al (149) han observado que las pacientes con micrometástasis tratadas con terapia adyuvante tienen una evolución similar en términos de supervivencia libre de enfermedad, a las pacientes con ganglios

negativos; y significativamente mejor que las pacientes con micrometástasis no tratadas (163).

Estos datos apoyan los resultados obtenidos por otros autores que reflejan una disminución de la supervivencia en las pacientes con micrometástasis (no tratadas)(164,165).

No hemos encontrado publicaciones de estudios prospectivos evaluando si el tratamiento de las micrometástasis tiene el impacto de igualar la supervivencia en ausencia de metástasis.

#### 5.11. Limitaciones y fortalezas del estudio

Una de las limitaciones de este estudio radica en la dificultad de afirmar la detección infalible del "verdadero GC aórtico". Recordamos que en el territorio aórtico definimos como centinela al ganglio con mayor captación del trazador que el cirujano selecciona en función de su visualización. En este territorio no nos es posible definir con certeza si este ganglio es el primero de la cadena de drenaje de la vía infundíbulo-pélvica, o si este ganglio es secundario dentro de la vía infundíbulo-pélvica o incluso a la diseminación del trazador desde las vías parametrales. A pesar de esta dificultad, tenemos indicios a favor de que la identificación del GC ha sido adecuada. En un único caso y fue al inicio de nuestra curva de aprendizaje obtuvimos un falso negativo a nivel aórtico. Es decir, en el subgrupo de pacientes con riesgo intermedio y alto preoperatorio en el que tras la técnica del GC, realizamos una linfadenectomía aortica obteniendo un numero adecuado de ganglios (media de 14) y superior otras series publicadas ((103,127,166–170), los resultados fueron concordantes para todos los casos excepto uno.

Esta concordancia apunta hacia una alta probabilidad de la correcta

identificación. Sin embargo, no se puede excluir que, en un hipotético número de casos, el auténtico GC fuera otro, y que la ausencia de FN se debiera a una cuestión estadística de azar.

La no detección de medianas de 2 GC aórticos, izquierdo y derecho, siguiendo ambas vías de drenaje del infundíbulo podría ser otra crítica plausible, así como la mayor detección del GC aórtico en la región lateroaórtica izquierda si se realiza un acceso extraperitoneal. Consideramos que los excelentes resultados en la identificación del GC y la reproducibilidad de la técnica, así como la ausencia de fallos, avalan que somos capaces de localizar el verdadero GC con precisión, o al menos en un alto porcentaje de casos.

Otra cuestión llamativa es el alto porcentaje de GC aórticos localizados a nivel inframesentérico, podríamos haber esperado un número superior a nivel supramesentérico tal y como señalaban los primeros trabajos de *Burke* (171) al respecto, siendo este hecho más plausible si la vía de drenaje por la que llega enfermedad a este ganglio es la del infundíbulo-pélvico.

El diseño de este estudio no nos ha permitido conocer la enfermedad de bajo volumen en los ganglios pélvicos no centinela, como han descrito otros autores, dato que disminuiría el porcentaje de GC verdaderos aislados (172,173) Así mismo, desconocemos la enfermedad de bajo volumen en el resto de los ganglios aórticos no centinela. Este dato podría incluso aumentar la tasa de detección de metástasis aórticas aisladas en pacientes con ganglios pélvicos negativos.

Nuestros resultados también están limitados en algunos aspectos por el escaso número de pacientes con afectación ganglionar característica del cáncer de endometrio. Este hecho, tampoco nos permitió diseñar un estudio aleatorio con dos técnicas de inyección diferentes que nos

hubiera proporcionado las tasas de detección de los dos enfoques por separado.

La fortaleza de este estudio radica fundamentalmente en la inclusión de un número elevado de pacientes, superando en parte la limitación que conlleva la baja incidencia de metástasis ganglionar en el CE. Pudimos reclutar un gran número de mujeres con riesgo intermedio y alto en las que la realización de la linfadenectomía sistemática pélvica y aórtica, nos facilitó la evaluación del rendimiento de la técnica del GC. Otro aspecto para destacar es la obtención de un número adecuado de ganglios centinela, no solo a nivel pélvico sino también a nivel aórtico, favoreciendo la identificación de enfermedad ganglionar en ambos niveles. Hasta la fecha no existe ningún otro estudio publicado que pueda informar de forma similar sobre la enfermedad de bajo volumen detectada a nivel aórtico.

Además, su diseño prospectivo nos permitió analizar los resultados en diferentes etapas, aportando con ello información de la fiabilidad de la técnica.

Otro punto fuerte de este estudio fue su largo periodo de seguimiento favoreciendo la evaluación de la supervivencia a 60 meses. Como ya hemos apuntado, los datos de supervivencia son fundamentales para validar la técnica del GC con seguridad oncológica.

#### 5.12. Aplicabilidad clínica y nuevas líneas de investigación

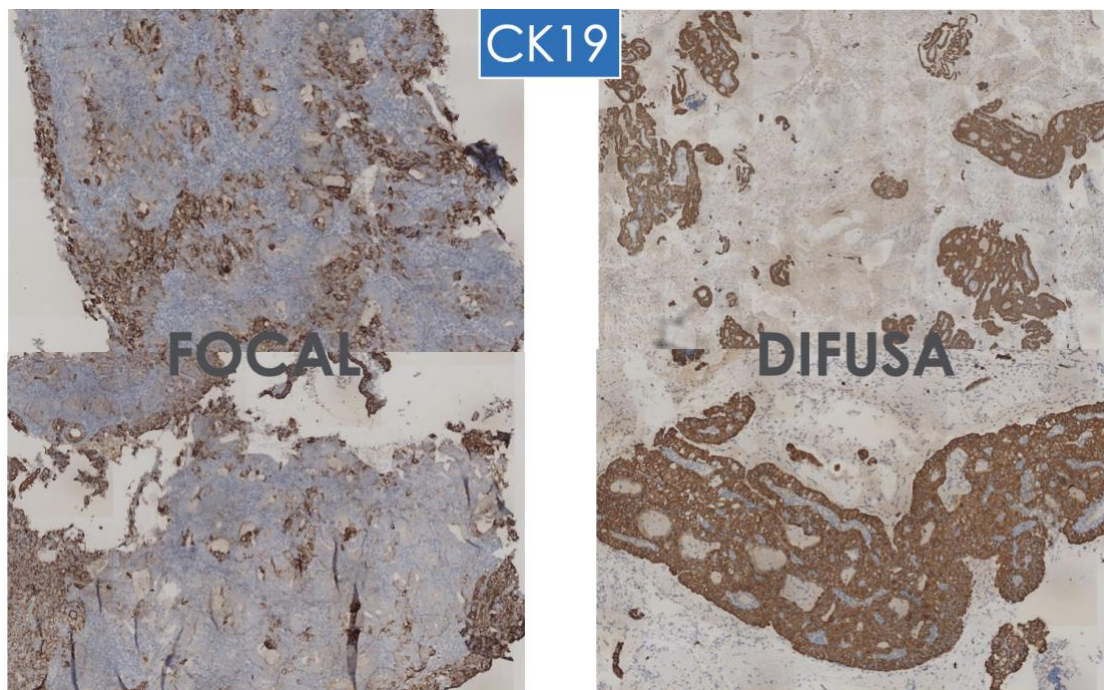
El objetivo primordial de una investigación clínica es buscar su aplicación asistencial y, en nuestro equipo, con el desarrollo de este estudio y sus resultados, y teniendo en cuenta las recomendaciones recogidas en las diferentes guías internacionales, hemos actualizado el protocolo para el

tratamiento del CE en pacientes con estadios precoces.

Describiremos a continuación los puntos más importantes de dicho protocolo.

La biopsia del GC se considera en todos los CE en estadio precoz operables. Se desestima su realización en los casos de edad avanzada (igual o superior a 85 años), criterios de fragilidad, testigos de Jehová, obesidad mórbida o individualizada por múltiples comorbilidades.

En todos los casos se realiza una determinación preoperatoria de la CK-19, lo que nos permite una planificación en el parte quirúrgico de aquellos tumores susceptibles de realizar un estudio ganglionar intraoperatoria mediante técnica OSNA (*One Step Nucleic Acid Amplification*). No se realiza ningún estudio intraoperatorio clásico por congelación debido a su baja sensibilidad.



*Figura 25. Determinación histológica de CK19 por inmunohistoquímica.*

En todos los casos se realiza una estratificación preoperatoria mediante la determinación de la estirpe histológica y el grado tumoral. En los casos con estudios histológicos extramuros que no aporten dicha información, será preciso obtener una nueva muestra.

En los casos de estratificación preoperatoria de bajo riesgo se realiza la técnica del GC a nivel pélvico y aórtico, pero si falla la detección del GC aórtico no se efectúa ninguna acción adicional a excepción de los casos donde hayamos identificado una afectación ganglionar pélvica con más de 250 copias/microl de mRNA por la técnica de OSNA. En este subgrupo de pacientes realizaremos una linfadenectomía aórtica en el mismo acto quirúrgico.

En los casos de riesgo alto/intermedio es preciso la detección del GC en cada una de las 3 áreas previamente descritas (pélvica derecha, pélvica izquierda y aórtica) para su correcta evaluación. En caso de no detección en alguna de las áreas citadas se precisa completar la cirugía con

linfadenectomía a ese nivel. Hay algoritmos específicos en caso de no detección de alguno de los GC y cuando existe posibilidad de estudio intraoperatorio mediante OSNA. Un diagnóstico de positividad a nivel pélvico permite obviar una eventual linfadenectomía pélvica contralateral, pero no la aórtica. Una positividad a nivel aórtico permite obviar la linfadenectomía aunque no exista ningún GC pélvico detectado. La técnica OSNA es útil exclusivamente para obviar realizar una linfadenectomía de un área sin detección si ya tenemos confirmación de que existe afectación ganglionar por OSNA en otra área. Es decir, la empleamos para hacer “menos” y no para hacer “más”. Además, se reseca cualquier ganglio sospechoso o bulky.

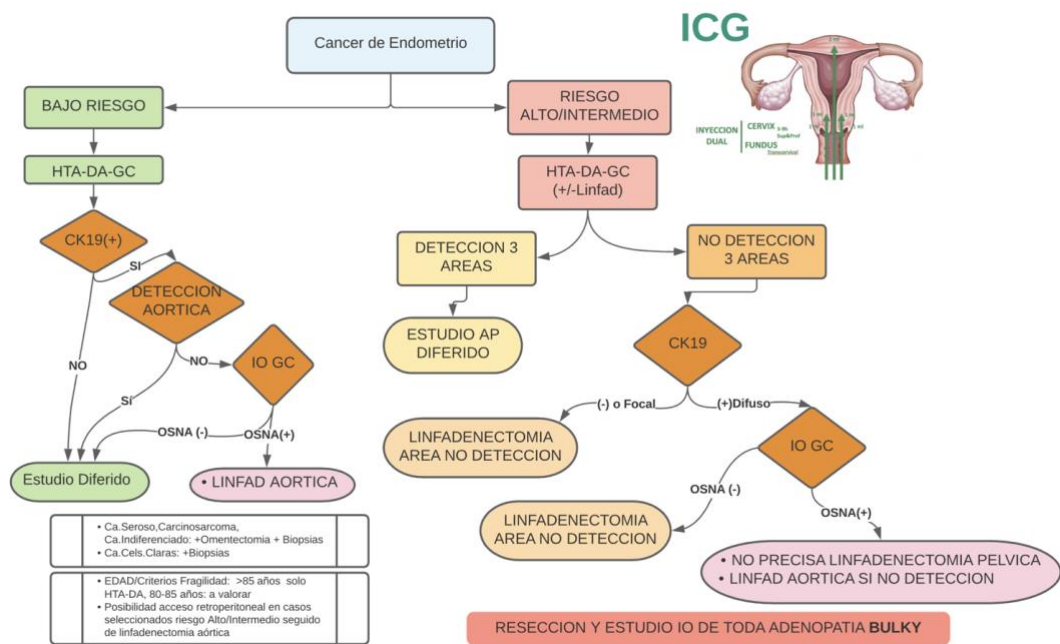


Figura 26. Protocolo de estudio ganglionar en el CE en el HUD.

El futuro más inmediato para poder generalizar la técnica del GC en el CE y su utilidad en identificar enfermedad a nivel ganglionar es confirmar su seguridad oncológica demostrando supervivencias no inferiores a la

clásica linfadenectomía. Existen varios estudios en marcha para evaluar este aspecto, dos de ellos aleatorizados, el estudio ALICE ([NCT03366051](#)) (174) y el SENTIRAD (NCT02598219) y otro prospectivo de no inferioridad a una cohorte, el estudio SELECT (NCT04291612) (69).

Un trabajo de investigación debe detectar, generar y promover nuevas ideas. A partir de este estudio pensamos que puede mejorarse tanto la navegación intraoperatoria como el conocimiento de la implicación y el tratamiento de la enfermedad de bajo volumen. La identificación de un trazador que permita una cirugía con una navegación intraoperatoria guiada por imagen, mediante una tecnología de superposición de imágenes, ya sea con fluorescencia o no, que permanezca de forma estable en la estación de drenaje ganglionar sin migrar a otras estaciones ganglionares, e idealmente localizable preoperatoriamente, además de forma intraoperatoria, permitirá una detección más inequívoca del GC, sobre todo en el complejo terreno aortocavo.

El hallazgo de un trazador que permita, de forma similar al ICG, la realización de cirugía guiada por imagen, y que permanezca en la primera estación de drenaje sin migrar precozmente a las siguientes facilitaría enormemente la realización de este procedimiento y su difusión. En esta línea ya se ha publicado un estudio de viabilidad con un trazador híbrido de albúmina nanocoloide ICG-Tc-99 que demuestra un incremento en la detección del GC, incluida el área aórtica (175).

Otra importante línea de investigación es la repercusión de la enfermedad de bajo volumen. Hoy en día no está suficientemente estudiado el impacto del volumen tumoral en la supervivencia libre de enfermedad y en la supervivencia global. Nuevas líneas de investigación que describan la supervivencia no solo en categorías arbitrarias con los puntos de corte actuales en 0,2 y 2 mm, sino expresadas de una forma cuantitativa



continua, podrían aportar datos muy importantes a la hora de dirigir tratamientos adyuvantes.

# CONCLUSIONES

## 6. CONCLUSIONES

Los resultados obtenidos en la presente Tesis Doctoral conducen a las conclusiones que se exponen a continuación:

1. La técnica de inyección dual cervical y fúndica transcervical para la búsqueda del GC a nivel pélvico en pacientes con CE es sencilla, y obtiene unas TD altas y similares a las descritas con otras técnicas. Por tanto, esta técnica puede utilizarse en pacientes con CE.
2. La técnica de inyección dual cervical y fúndica transcervical permite la localización del GC a nivel aórtico en pacientes con CE, y supone un ligero incremento en la TD global a expensas de la detección aórtica aislada.
3. El rendimiento de la prueba diagnóstica es excelente y se ve reflejado en el alto valor predictivo negativo, la alta sensibilidad y especificidad y el reducido número de falsos negativos. Estas cifras mejoran a medida que el equipo quirúrgico adquiere mayor experiencia.
4. Existe un porcentaje no despreciable de afectación ganglionar aórtica aislada en pacientes con CE, especialmente en los casos de alto riesgo. Consideramos que en estas pacientes debería realizarse una evaluación sistemática del área aórtica.
5. La supervivencia global de pacientes con CE es alta, y disminuye significativamente en los casos con alto riesgo preoperatorio, estadios avanzados de la FIGO, tipos histológicos desfavorables y mujeres de mayor edad.
6. Las pacientes con micrometástasis detectadas por ultraestadiaje tras la técnica del GC y que recibieron tratamiento adyuvante, tienen una tasa de supervivencia global similar al grupo de pacientes con ganglios negativos.

7. La localización del GC pélvico se da en territorios iliaco externo y obturador fundamentalmente, siendo la localización más frecuente la región interiliaca.
8. La localización del GC aórtico se produce en todo el territorio aortocavo con excepción del área laterocava derecha. No hemos identificado una mayor localización a nivel supramesentérico.
9. La técnica de inyección dual cervical y fúndica para la búsqueda del GC es un procedimiento reproducible, con TD similares entre diferentes cirujanos.
10. La vía de abordaje para la detección del GC aórtico no influye en las tasas de detección, pero sí en su localización.
11. Realizar un reestadiaje ganglionar en pacientes sometidas a biopsia del GC en la primera cirugía supone un incremento en la dificultad quirúrgica, la duración del procedimiento, las complicaciones y la morbilidad. Creemos que hay que evitar reintervenciones de estadiaje, y actualmente aconsejamos que tanto grupos de bajo, como de alto riesgo, se sometan a una sola cirugía, que incluya la evaluación del estado ganglionar pélvico y aórtico mediante la técnica del GC.

# BIBLIOGRAFIA

## 7. BIBLIOGRAFÍA

1. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2018. *CA Cancer J Clin* [Internet]. 2018 Jan [cited 2019 Jan 21];68(1):7–30. Available from: <http://doi.wiley.com/10.3322/caac.21442>
2. Raglan O, Kalliala I, Markozannes G, Cividini S, Gunter MJ, Nautiyal J, et al. Risk factors for endometrial cancer: An umbrella review of the literature. *Int J cancer*. 2019 Oct;145(7):1719–30.
3. Creasman WT, Ali S, Mutch DG, Zaino RJ, Powell MA, Mannel RS, et al. Surgical-pathological findings in type 1 and 2 endometrial cancer: An NRG Oncology/Gynecologic Oncology Group study on GOG-210 protocol. *Gynecol Oncol*. 2017;145(3):519–25.
4. 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. *Radiother Oncol*. 2015;117(3).
5. Concin N, Matias-Guiu X, Vergote I, Cibula D, Mirza MR, Marnitz S, et al. ESGO/ESTRO/ESP guidelines for the management of patients with endometrial carcinoma. *Int J Gynecol cancer Off J Int Gynecol Cancer Soc*. 2021 Jan;31(1):12–39.
6. Bogani G, Murgia F, Ditto A, Raspagliesi F. Sentinel node mapping vs. lymphadenectomy in endometrial cancer: A systematic review and meta-analysis. *Gynecol Oncol*. 2019 Jun;153(3):676–83.
7. Concin N, Matias-Guiu X, Vergote I, Cibula D, Mirza MR, Marnitz S, et al. ESGO/ESTRO/ESP guidelines for the management of patients with endometrial carcinoma. *Int J Gynecol Cancer* [Internet]. 2020 Jan 1 [cited 2021 Jan 18];31(1). Available from:

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33397713/>

8. Barlin JN, Khoury-Collado F, Kim CH, Leitao MM, 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* [Internet]. 2012 Jun [cited 2019 Nov 16];125(3):531–5. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0090825812001473>
9. 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* [Internet]. 2015 Aug [cited 2019 Nov 16];138(2):478–85. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0090825815300214>
10. Rodríguez-Palacios DÁ, Colorado-Yohar SM, Velten M, Vaamonde-Martín RJ, Ballesta M, Chirlaque M-D. Incidence and Trend of Type I and II Endometrial Cancer in Women from Two Population-Based European Cancer Registries (1998-2012). *Int J Environ Res Public Health*. 2022 Mar;19(7).
11. Lortet-Tieulent J, Ferlay J, Bray F, Jemal A. International Patterns and Trends in Endometrial Cancer Incidence, 1978-2013. *J Natl Cancer Inst*. 2018 Apr;110(4):354–61.
12. <https://redecana.org/es>.
13. Bokhman J V. Two pathogenetic types of endometrial carcinoma. *Gynecol Oncol*. 1983 Feb;15(1):10–7.
14. Kurman RJ, Visvanathan K, Shih I-M. Bokhman’s dualistic model of endometrial carcinoma. Revisited. Vol. 129, *Gynecologic oncology*. United States; 2013. p. 271–2.
15. Brinton LA, Felix AS, McMeekin DS, Creasman WT, Sherman ME,

- Mutch D, et al. Etiologic heterogeneity in endometrial cancer: evidence from a Gynecologic Oncology Group trial. *Gynecol Oncol*. 2013 May;129(2):277–84.
16. Kandoth C, Schultz N, Cherniack AD, Akbani R, Liu Y, Shen H, et al. Integrated genomic characterization of endometrial carcinoma. *Nature*. 2013 May;497(7447):67–73.
  17. Wilczyński M, Danielska J, Wilczyński J. An update of the classical Bokhman's dualistic model of endometrial cancer. *Prz menopauzalny = Menopause Rev*. 2016 Jun;15(2):63–8.
  18. Stelloo E, Nout RA, Osse EM, Jürgenliemk-Schulz IJ, Jobsen JJ, Lutgens LC, et al. Improved Risk Assessment by Integrating Molecular and Clinicopathological Factors in Early-stage Endometrial Cancer-Combined Analysis of the PORTEC Cohorts. *Clin cancer Res an Off J Am Assoc Cancer Res*. 2016 Aug;22(16):4215–24.
  19. Bosse T, Nout RA, McAlpine JN, McConechy MK, Britton H, Hussein YR, et al. Molecular Classification of Grade 3 Endometrioid Endometrial Cancers Identifies Distinct Prognostic Subgroups. *Am J Surg Pathol*. 2018 May;42(5):561–8.
  20. Talhouk A, McConechy MK, Leung S, Yang W, Lum A, Senz J, et al. Confirmation of ProMisE: A simple, genomics-based clinical classifier for endometrial cancer. *Cancer*. 2017 Mar;123(5):802–13.
  21. Talhouk A, McConechy MK, Leung S, Li-Chang HH, Kwon JS, Melnyk N, et al. A clinically applicable molecular-based classification for endometrial cancers. *Br J Cancer*. 2015 Jul;113(2):299–310.
  22. Kommoss S, McConechy MK, Kommoss F, Leung S, Bunz A,



- Magrill J, et al. Final validation of the ProMisE molecular classifier for endometrial carcinoma in a large population-based case series. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol*. 2018 May;29(5):1180–8.
23. Braun MM, Overbeek-Wager EA, Grumbo RJ. Diagnosis and Management of Endometrial Cancer. *Am Fam Physician*. 2016 Mar;93(6):468–74.
24. ACOG Committee Opinion No. 734: The Role of Transvaginal Ultrasonography in Evaluating the Endometrium of Women With Postmenopausal Bleeding. *Obstet Gynecol*. 2018 May;131(5):e124–9.
25. Costas L, Frias-Gomez J, Guardiola M, Benavente Y, Pineda M, Pavón MÁ, et al. New perspectives on screening and early detection of endometrial cancer. *Int J cancer*. 2019 Dec;145(12):3194–206.
26. Ballester M, Bendifallah S, Daraï E. [European guidelines (ESMO-ESGO-ESTRO consensus conference) for the management of endometrial cancer]. *Bull Cancer*. 2017 Dec;104(12):1032–8.
27. Herzog C, Marín F, Jones A, Evans I, Reisel D, Redl E, et al. A Simple Cervicovaginal Epigenetic Test for Screening and Rapid Triage of Women With Suspected Endometrial Cancer: Validation in Several Cohort and Case/Control Sets. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2022 Nov;40(33):3828–38.
28. WT C, CP M, BN B, HD H, JE G, PB H. Surgical pathologic spread patterns of endometrial cancer. A Gynecologic Oncology Group Study. *Cancer [Internet]*. 1987 [cited 2020 Sep 12];60(8 Suppl). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3652025/>
29. Mariani A, Dowdy SC, Cliby WA, Gostout BS, Jones MB, Wilson

- TO, et al. Prospective assessment of lymphatic dissemination in endometrial cancer: a paradigm shift in surgical staging. *Gynecol Oncol* [Internet]. 2008 Apr [cited 2020 Apr 4];109(1):11–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18304622>
30. Mariani A, Webb MJ, Keeney GL, Haddock MG, Calori G, Podratz KC. Low-risk corpus cancer: Is lymphadenectomy or radiotherapy necessary? *Am J Obstet Gynecol*. 2000;182(6):1506–19.
  31. Vargas R, Rauh-Hain JA, Clemmer J, Clark RM, Goodman A, Growdon WB, et al. Tumor size, depth of invasion, and histologic grade as prognostic factors of lymph node involvement in endometrial cancer: A SEER analysis. *Gynecol Oncol*. 2014;133(2):216–20.
  32. Cox Bauer CM, Greer DM, Kram JJF, Kamelle SA. Tumor diameter as a predictor of lymphatic dissemination in endometrioid endometrial cancer. *Gynecol Oncol* [Internet]. 2016 May [cited 2019 Oct 18];141(2):199–205. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26905210>
  33. Tuomi T, Pasanen A, Luomaranta A, Leminen A, Bützow R, Loukovaara M. Risk-stratification of endometrial carcinomas revisited: A combined preoperative and intraoperative scoring system for a reliable prediction of an advanced disease. *Gynecol Oncol* [Internet]. 2015 Apr [cited 2019 Oct 18];137(1):23–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25643690>
  34. 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 Off J Eur Soc Med Oncol*. 2013 Oct;24 Suppl 6:vi33-8.
  35. Peters EEM, Bartosch C, McCluggage WG, Genestie C, Lax SF,

- Nout R, et al. Reproducibility of lymphovascular space invasion (LVSI) assessment in endometrial cancer. *Histopathology* [Internet]. 2019 Jul 1 [cited 2020 Mar 29];75(1):128–36. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31155736>
36. Pecorelli S. Revised FIGO staging for carcinoma of the vulva, cervix, and endometrium. Vol. 105, *International journal of gynaecology and obstetrics: the official organ of the International Federation of Gynaecology and Obstetrics*. United States; 2009. p. 103–4.
  37. Berek JS, Matias-Guiu X, Creutzberg C, Fotopoulou C, Gaffney D, Kehoe S, et al. FIGO staging of endometrial cancer: 2023. *Int J Gynaecol Obstet Off organ Int Fed Gynaecol Obstet*. 2023 Aug;162(2):383–94.
  38. Liu T, Tu H, Li Y, Liu Z, Liu G, Gu H. Impact of Radical Hysterectomy Versus Simple Hysterectomy on Survival of Patients with Stage 2 Endometrial Cancer: A Meta-analysis. *Ann Surg Oncol* [Internet]. 2019 Sep 15 [cited 2020 Oct 12];26(9):2933–42. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31147990/>
  39. Nasioudis D, Sakamuri S, Ko EM, Haggerty AF, Giuntoli RL, Burger RA, et al. Radical hysterectomy is not associated with a survival benefit for patients with stage II endometrial carcinoma. *Gynecol Oncol* [Internet]. 2020 [cited 2020 Oct 12];157(2). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32089334/>
  40. Santaballa A, Matías-Guiu X, Redondo A, Carballo N, Gil M, Gómez C, et al. SEOM clinical guidelines for endometrial cancer (2017). *Clin Transl Oncol*. 2018;20(1).
  41. Kitchener H, Swart AMC, Qian Q, Amos C, Parmar MKB. Efficacy of systematic pelvic lymphadenectomy in endometrial cancer

- (MRC ASTEC trial): a randomised study. *Lancet* (London, England). 2009 Jan;373(9658):125–36.
42. 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 Dec;100(23):1707–16.
  43. Todo Y, Kato H, Kaneuchi M, Watari H, Takeda M, Sakuragi N. Survival effect of para-aortic lymphadenectomy in endometrial cancer (SEPAL study): a retrospective cohort analysis. *Lancet* (London, England) [Internet]. 2010 Apr 3 [cited 2020 Mar 14];375(9721):1165–72. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20188410>
  44. Bendifallah S, Canlorbe G, Raimond E, Hudry D, Coutant C, Graesslin O, et al. A clue towards improving the European Society of Medical Oncology risk group classification in apparent early stage endometrial cancer? Impact of lymphovascular space invasion. *Br J Cancer.* 2014;110(11):2640–6.
  45. Wortman BG, Creutzberg CL, Putter H, Jürgenliemk-Schulz IM, Jobsen JJ, Lutgens LCHW, et al. Ten-year results of the PORTEC-2 trial for high-intermediate risk endometrial carcinoma: improving patient selection for adjuvant therapy. *Br J Cancer.* 2018 Oct;119(9):1067–74.
  46. Bosse T, Peters EEM, Creutzberg CL, Jürgenliemk-Schulz IM, Jobsen JJ, Mens JWM, et al. Substantial lymph-vascular space invasion (LVSI) is a significant risk factor for recurrence in endometrial cancer--A pooled analysis of PORTEC 1 and 2 trials. *Eur J Cancer.* 2015 Sep;51(13):1742–50.

47. Randall ME, Filiaci V, McMeekin DS, von Gruenigen V, Huang H, Yashar CM, et al. Phase III Trial: Adjuvant Pelvic Radiation Therapy Versus Vaginal Brachytherapy Plus Paclitaxel/Carboplatin in High-Intermediate and High-Risk Early Stage Endometrial Cancer. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2019 Jul;37(21):1810–8.
48. de Boer SM, Powell ME, Mileskin L, Katsaros D, Bessette P, Haie-Meder C, et al. Adjuvant chemoradiotherapy versus radiotherapy alone for women with high-risk endometrial cancer (PORTEC-3): final results of an international, open-label, multicentre, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2018;19(3).
49. León-Castillo A, de Boer SM, Powell ME, Mileskin LR, Mackay HJ, Leary A, et al. Molecular Classification of the PORTEC-3 Trial for High-Risk Endometrial Cancer: Impact on Prognosis and Benefit From Adjuvant Therapy. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2020 Oct;38(29):3388–97.
50. Rodolakis A, Scambia G, Planchamp F, Acien M, Di Spiezio Sardo A, Farrugia M, et al. ESGO/ESHRE/ESGE Guidelines for the fertility-sparing treatment of patients with endometrial carcinoma. *Int J Gynecol cancer Off J Int Gynecol Cancer Soc*. 2023 Feb;33(2):208–22.
51. Falcone F, Leone Roberti Maggiore U, Di Donato V, Perrone AM, Frigerio L, Bifulco G, et al. Fertility-sparing treatment for intramucous, moderately differentiated, endometrioid endometrial cancer: a Gynecologic Cancer Inter-Group (GCIG) study. *J Gynecol Oncol*. 2020 Sep;31(5):e74.
52. Hwang JY, Kim DH, Bae HS, Kim M-L, Jung YW, Yun BS, et al. Combined Oral Medroxyprogesterone/Levonorgestrel-Intrauterine

- System Treatment for Women With Grade 2 Stage IA Endometrial Cancer. *Int J Gynecol cancer Off J Int Gynecol Cancer Soc.* 2017 May;27(4):738–42.
53. Shan W, Wu P, Yang B, Zhang H, Sun L, Lv Q, et al. Conservative management of grade 2 stage IA endometrial carcinoma and literature review. *J Obstet Gynaecol Res.* 2021 Mar;47(3):984–91.
  54. Yu M, Wang Y, Yuan Z, Zong X, Huo X, Cao D-Y, et al. Fertility-Sparing Treatment in Young Patients With Grade 2 Presumed Stage IA Endometrioid Endometrial Adenocarcinoma. *Front Oncol.* 2020;10:1437.
  55. Mazzon I, Corrado G, Morricone D, Scambia G. Reproductive preservation for treatment of stage IA endometrial cancer in a young woman: hysteroscopic resection. *Int J Gynecol cancer Off J Int Gynecol Cancer Soc.* 2005;15(5):974–8.
  56. Koskas M, Uzan J, Luton D, Rouzier R, Daraï E. Prognostic factors of oncologic and reproductive outcomes in fertility-sparing management of endometrial atypical hyperplasia and adenocarcinoma: systematic review and meta-analysis. *Fertil Steril [Internet].* 2014 Mar [cited 2019 Jun 9];101(3):785-794.e3. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24388202>
  57. Oncoguía SEGO: Cáncer de endometrio 2023”.
  58. Zhang Y, Zhao D, Gong C, Zhang F, He J, Zhang W, et al. Prognostic role of hormone receptors in endometrial cancer: a systematic review and meta-analysis. *World J Surg Oncol.* 2015 Jun;13:208.
  59. 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 Aug;122(2):251–4.

60. Bats A-S, Mathevet P, Buenerd A, Orliaguet I, Mery E, Zerdoud S, et al. The sentinel node technique detects unexpected drainage pathways and allows nodal ultrastaging in early cervical cancer: insights from the multicenter prospective SENTICOL study. *Ann Surg Oncol*. 2013 Feb;20(2):413–22.
61. Kilgore LC, Partridge EE, Alvarez RD, Austin JM, Shingleton HM, Noojin F 3rd, et al. Adenocarcinoma of the endometrium: survival comparisons of patients with and without pelvic node sampling. *Gynecol Oncol*. 1995 Jan;56(1):29–33.
62. Persson J, Salehi S, Bollino M, Lönnerfors C, Falconer H, Geppert B. Pelvic Sentinel lymph node detection in High-Risk Endometrial Cancer (SHREC-trial)-the final step towards a paradigm shift in surgical staging. *Eur J Cancer*. 2019 Jul;116:77–85.
63. Cusimano MC, Vicus D, Pulman K, Maganti M, Bernardini MQ, Bouchard-Fortier G, et al. Assessment of Sentinel Lymph Node Biopsy vs Lymphadenectomy for Intermediate- and High-Grade Endometrial Cancer Staging. *JAMA Surg*. 2021 Feb;156(2):157–64.
64. 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):234–9.
65. 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* [Internet]. 2017;18(3):384–92. Available from:

[http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045\(17\)30068-2](http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045(17)30068-2)

66. Tucker K, Staley SA, Gehrig PA, Soper JT, Boggess JF, Ivanova A, et al. Defining the learning curve for successful staging with sentinel lymph node biopsy for endometrial cancer among surgeons at an academic institution. *Int J Gynecol Cancer* [Internet]. 2020 Mar 1 [cited 2020 Nov 9];30(3):346–51. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31911534/>
67. 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* [Internet]. 2017;146(2):405–15. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ygyno.2017.05.027>
68. Koh W-J, Abu-Rustum NR, Bean S, Bradley K, Campos SM, Cho KR, et al. Uterine Neoplasms, Version 1.2018, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw*. 2018 Feb;16(2):170–99.
69. Grassi T, Mariani A, Cibula D, Soliman PT, Suman VJ, Weaver AL, et al. A prospective multicenter international single-arm observational study on the oncological safety of the sentinel lymph node algorithm in stage I intermediate-risk endometrial cancer (SELECT, SEntinel Lymph node Endometrial Cancer Trial). *Int J Gynecol Cancer* [Internet]. 2020 Jul 22 [cited 2020 Sep 19];ijgc-2020-001698. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32699021/>
70. Frumovitz M, Plante M, Lee PS, Sandadi S, Lilja JF, Escobar PF, et al. Near-infrared fluorescence for detection of sentinel lymph nodes in women with cervical and uterine cancers (FILM): a



- randomised, phase 3, multicentre, non-inferiority trial. *Lancet Oncol.* 2018 Oct;19(10):1394–403.
71. Cabrera S, Barahona-Orpinell M, Almansa-González C, Padilla-Iserte P, Bebia V, Martí L, et al. Combined use of ICG and technetium does not improve sentinel lymph node detection in endometrial cancer: Results of the COMBITEC study. *Gynecol Oncol.* 2021 Jul;162(1):32–7.
  72. Frumovitz M, Plante M, Lee PS, Sandadi S, Lilja JF, Escobar PF, et al. Near-infrared fluorescence for detection of sentinel lymph nodes in women with cervical and uterine cancers (FILM): a randomised, phase 3, multicentre, non-inferiority trial. *Lancet Oncol* [Internet]. 2018 Oct 1 [cited 2020 May 12];19(10):1394–403. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30143441>
  73. Burg LC, Hengeveld EM, In 't Hout J, Bulten J, Bult P, Zusterzeel PLM. Ultrastaging methods of sentinel lymph nodes in endometrial cancer - a systematic review. *Int J Gynecol cancer Off J Int Gynecol Cancer Soc.* 2021 May;31(5):744–53.
  74. Mueller JJ, Pedra Nobre S, Braxton K, Alektiar KM, Leitao MMJ, Aghajanian C, et al. Incidence of pelvic lymph node metastasis using modern FIGO staging and sentinel lymph node mapping with ultrastaging in surgically staged patients with endometrioid and serous endometrial carcinoma. *Gynecol Oncol.* 2020 Jun;157(3):619–23.
  75. 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* [Internet]. 2013 Jun 1 [cited 2019 Nov 16];23(5):964–70. Available from:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23694985>

76. 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. Vol. 138, *Gynecologic Oncology*. Academic Press Inc.; 2015. p. 478–85.
77. Dundr P, Cibula D, Němejcová K, Tichá I, Bártů M, Jakša R. Pathologic Protocols for Sentinel Lymph Nodes Ultrastaging in Cervical Cancer. *Arch Pathol Lab Med* [Internet]. 2019 Dec 23;144(8):1011–20. Available from: <https://doi.org/10.5858/arpa.2019-0249-RA>
78. Nemejcova K, Kocian R, Kohler C, Jarkovsky J, Klat J, Berjon A, et al. Central Pathology Review in SENTIX, A Prospective Observational International Study on Sentinel Lymph Node Biopsy in Patients with Early-Stage Cervical Cancer (ENGOT-CX2). *Cancers (Basel)*. 2020 Apr;12(5).
79. Cuneo B, Marcillé M. Topographie des ganglions ilio-pelviens. In *Bull. et memo Soc. anat. de Paris*; 1901. p. 653–63.
80. Leveuf J, Godard M. Les lymphatiques de l'utérus. In: *Revue de Chirurgie T LXI*. 1923. p. 219–48.
81. Geppert B, Lönnerfors 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* [Internet]. 2017 May 1 [cited 2020 May 12];145(2):256–61. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28196672>
82. Capozzi VA, Valentina C, Giulio S, Alessandra C, Giulia G, Giulia A, et al. Sentinel node mapping in endometrial cancer: Tips and tricks to improve bilateral detection rate. The sentitricks study, a monocentric experience. *Taiwan J Obstet Gynecol*. 2021

Jan;60(1):31–5.

83. 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.
84. 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 Jul;126(1):25–9.
85. Mücke J, Klapdor R, Schneider M, Länger F, Gratz KF, Hillemanns P, et al. Isthmocervical labelling and SPECT/CT for optimized sentinel detection in endometrial cancer: technique, experience and results. *Gynecol Oncol.* 2014 Aug;134(2):287–92.
86. López-De la Manzanara Cano C, Cordero García JM, Martín-Francisco C, Pascual-Ramírez J, Parra CP, Céspedes Casas C. Sentinel lymph node detection using <sup>99m</sup>Tc combined with methylene blue cervical injection for endometrial cancer surgical management: a prospective study. *Int J Gynecol cancer Off J Int Gynecol Cancer Soc.* 2014 Jul;24(6):1048–53.
87. How JA, O'Farrell P, Amajoud Z, Lau S, Salvador S, How E, et al. Sentinel lymph node mapping in endometrial cancer: a systematic review and meta-analysis. *Minerva Ginecol [Internet].* 2018 Apr [cited 2019 Nov 16];70(2):194–214. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29185673>
88. Torné A, Pahisa J, Vidal-Sicart S, Martínez-Roman S, Paredes P, Puerto B, et al. Transvaginal ultrasound-guided myometrial injection of radiotracer (TUMIR): A new method for sentinel lymph

- node detection in endometrial cancer. *Gynecol Oncol* [Internet]. 2013 Jan [cited 2020 Apr 4];128(1):88–94. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23085461>
89. Angeles MA, Migliorelli F, Vidal-Sicart S, Saco A, Ordi J, Ros C, et al. Paraaortic sentinel lymph node detection in intermediate and high-risk endometrial cancer by transvaginal ultrasound-guided myometrial injection of radiotracer (TUMIR). *J Gynecol Oncol*. 2021 Jul;32(4):e52.
  90. Altgassen C, Pagenstecher J, Hornung D, Diedrich K, Hornemann A. A new approach to label sentinel nodes in endometrial cancer. *Gynecol Oncol*. 2007 May;105(2):457–61.
  91. 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 Nov;127(2):332–7.
  92. Martinelli F, Ditto A, Signorelli M, Bogani G, Chiappa V, Lorusso D, et al. Sentinel node mapping in endometrial cancer following Hysteroscopic injection of tracers: A single center evaluation over 200 cases. *Gynecol Oncol* [Internet]. 2017 Sep 1 [cited 2020 Apr 4];146(3):525–30. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28625394>
  93. 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* [Internet]. 2011 May [cited 2019 Nov 12];12(5):469–76. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21489874>
  94. Nagar H, Wietek N, Goodall RJ, Hughes W, Schmidt-Hansen M,

- Morrison J. Sentinel node biopsy for diagnosis of lymph node involvement in endometrial cancer. *Cochrane database Syst Rev*. 2021 Jun;6(6):CD013021.
95. Barlin JN, Khoury-Collado F, Kim CH, Leitao MM, 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* [Internet]. 2012 Jun [cited 2019 Nov 16];125(3):531–5. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0090825812001473>
  96. Amant F, Trum H. Sentinel-lymph-node mapping in endometrial cancer: routine practice? *Lancet Oncol* [Internet]. 2017 Mar [cited 2019 Nov 16];18(3):281–2. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28159464>
  97. Bollino M, Geppert B, Lönnerfors C, Falconer H, Salehi S, Persson J. Pelvic sentinel lymph node biopsy in endometrial cancer—a simplified algorithm based on histology and lymphatic anatomy. *Int J Gynecol cancer Off J Int Gynecol Cancer Soc*. 2020 Mar;30(3):339–45.
  98. Kim S, Ryu KJ, Min KJ, Lee S, Jung US, Hong JH, et al. Learning curve for sentinel lymph node mapping in gynecologic malignancies. *J Surg Oncol* [Internet]. 2020 Mar 1 [cited 2020 Nov 9];121(4):599–604. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31994195/>
  99. 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):384–92.

100. Thomaier L, Jager L, Stone R, Wethington S, Fader A, Tanner EJ. Risk of empty lymph node packets in sentinel lymph node mapping for endometrial cancer using indocyanine green. *Int J Gynecol cancer Off J Int Gynecol Cancer Soc.* 2019 Mar;29(3):513–7.
101. 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 [Internet].* 2016 May 1 [cited 2020 Mar 29];23(5):1653–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26714954>
102. Trimble CL, Kauderer J, Zaino R, Silverberg S, Lim PC, Burke JJ 2nd, et al. Concurrent endometrial carcinoma in women with a biopsy diagnosis of atypical endometrial hyperplasia: a Gynecologic Oncology Group study. *Cancer.* 2006 Feb;106(4):812–9.
103. 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;60(8 S):2035–41.
104. Sinno AK, Fader AN, Roche KL, Giuntoli RL, Tanner EJ. A comparison of colorimetric versus fluorometric sentinel lymph node mapping during robotic surgery for endometrial cancer. *Gynecol Oncol [Internet].* 2014 Aug [cited 2019 Nov 16];134(2):281–6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24882555>
105. Frost JA, Webster KE, Bryant A, Morrison J. Lymphadenectomy for the management of endometrial cancer. *Cochrane database Syst Rev.* 2017 Oct;10(10):CD007585.
106. Dioun S, Chen L, Melamed A, Gockley A, St Clair CM, Hou JY, et

- al. Uptake and Outcomes of Sentinel Lymph Node Mapping in Women With Atypical Endometrial Hyperplasia. *Obstet Gynecol*. 2021 May;137(5):924–34.
107. Abt D, Macharia A, Hacker MR, Baig R, Esselen KM, Ducie J. Endometrial stripe thickness: a preoperative marker to identify patients with endometrial intraepithelial neoplasia who may benefit from sentinel lymph node mapping and biopsy. *Int J Gynecol cancer Off J Int Gynecol Cancer Soc*. 2022 Jul;
108. Vetter MH, Smith B, Benedict J, Hade EM, Bixel K, Copeland LJ, et al. Preoperative predictors of endometrial cancer at time of hysterectomy for endometrial intraepithelial neoplasia or complex atypical hyperplasia. *Am J Obstet Gynecol*. 2020 Jan;222(1):60.e1-60.e7.
109. Matanes E, Amajoud Z, Kogan L, Mitric C, Ismail S, Raban O, et al. Is sentinel lymph node assessment useful in patients with a preoperative diagnosis of endometrial intraepithelial neoplasia? *Gynecol Oncol*. 2023 Jan;168:107–13.
110. Vieira-Serna S, Peralta J, Viveros-Carreño D, Rodriguez J, Feliciano-Alfonso JE, Pareja R. Sentinel lymph node assessment in patients with atypical endometrial hyperplasia: a systematic review and meta-analysis. *Int J Gynecol cancer Off J Int Gynecol Cancer Soc*. 2023 Nov;
111. Colombo N, Creutzberg C, Amant F, Bosse T, González-Martín A, Ledermann J, et al. ESMO-ESGO-ESTRO Consensus Conference on Endometrial Cancer. *Int J Gynecol Cancer [Internet]*. 2016 Jan [cited 2019 Apr 1];26(1):2–30. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26645990>
112. Dargent D, Ansquer Y, Mathevet P. Technical development and

- results of left extraperitoneal laparoscopic paraaortic lymphadenectomy for cervical cancer. *Gynecol Oncol*. 2000 Apr;77(1):87–92.
113. 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. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol*. 2016 Jan;27(1):16–41.
  114. Rossi EC, Ivanova A, Boggess JF. Robotically assisted fluorescence-guided lymph node mapping with ICG for gynecologic malignancies: a feasibility study. *Gynecol Oncol* [Internet]. 2012 Jan [cited 2020 May 12];124(1):78–82. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21996262>
  115. 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. Vol. 138, *Gynecologic Oncology*. 2015.
  116. Martinelli F, Ditto A, Bogani G, Leone Roberti Maggiore U, Signorelli M, Chiappa V, et al. Sentinel lymph node mapping in endometrial cancer: performance of hysteroscopic injection of tracers. *Int J Gynecol cancer Off J Int Gynecol Cancer Soc*. 2020 Mar;30(3):332–8.
  117. Ditto A, Casarin J, Pinelli C, Perrone AM, Scollo P, Martinelli F, et al. Hysteroscopic versus cervical injection for sentinel node detection in endometrial cancer: A multicenter prospective randomised controlled trial from the Multicenter Italian Trials in Ovarian cancer (MITO) study group. *Eur J Cancer*. 2020 Nov;140:1–10.
  118. Kataoka F, Susumu N, Yamagami W, Kuwahata M, Takigawa A,



- Nomura H, et al. The importance of para-aortic lymph nodes in sentinel lymph node mapping for endometrial cancer by using hysteroscopic radio-isotope tracer injection combined with subserosal dye injection: Prospective study. *Gynecol Oncol*. 2016 Mar;140(3):400–4.
119. Holub Z, Jabor A, Kliment L. Comparison of two procedures for sentinel lymph node detection in patients with endometrial cancer: a pilot study. *Eur J Gynaecol Oncol* [Internet]. 2002 [cited 2020 May 12];23(1):53–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11876394>
120. Kang S, Yoo HJ, Hwang JH, Lim M-C, Seo S-S, Park S-Y. Sentinel lymph node biopsy in endometrial cancer: meta-analysis of 26 studies. *Gynecol Oncol* [Internet]. 2011 Dec [cited 2015 Dec 22];123(3):522–7. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0090825811007190>
121. Eoh KJ, Lee YJ, Kim H-S, Lee J-Y, Nam EJ, Kim S, et al. Two-step sentinel lymph node mapping strategy in endometrial cancer staging using fluorescent imaging: A novel sentinel lymph node tracer injection procedure. *Surg Oncol* [Internet]. 2018 Sep [cited 2019 Jan 21];27(3):514–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30217312>
122. Kim Y-N, Eoh KJ, Lee J-Y, Nam EJ, Kim S, Kim Y-T, et al. Comparison of outcomes between the one-step and two-step sentinel lymph node mapping techniques in endometrial cancer. *Int J Gynecol cancer Off J Int Gynecol Cancer Soc*. 2020 Mar;30(3):318–24.
123. Gezer Ş, Duman Öztürk S, Hekimsoy T, Vural Ç, İşgören S,

- Yücesoy İ, et al. Cervical versus endometrial injection for sentinel lymph node detection in endometrial cancer: a randomized clinical trial. *Int J Gynecol cancer Off J Int Gynecol Cancer Soc.* 2020 Mar;30(3):325–31.
124. Gorostidi M, Ruiz R. Sentinel-lymph-node mapping in endometrial cancer. *Lancet Oncol* [Internet]. 2017 May [cited 2018 Nov 10];18(5):e235. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1470204517302486>
125. Bodurtha Smith AJ, Fader AN, Tanner EJ. Sentinel lymph node assessment in endometrial cancer: a systematic review and meta-analysis. Vol. 216, *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. Mosby Inc.; 2017. p. 459-476.e10.
126. Cormier B, Rozenholc AT, Gotlieb W, Plante M, Giede C, Communities of Practice (CoP) Group of Society of Gynecologic Oncology of Canada (GOC). Sentinel lymph node procedure in endometrial cancer: A systematic review and proposal for standardization of future research. *Gynecol Oncol* [Internet]. 2015 Aug 1 [cited 2020 Apr 4];138(2):478–85. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26047592>
127. Abu-Rustum NR, Gomez JD, Alektiar KM, Soslow RA, Hensley ML, Leitao MM, et al. The incidence of isolated paraaortic nodal metastasis in surgically staged endometrial cancer patients with negative pelvic lymph nodes. *Gynecol Oncol.* 2009 Nov;115(2):236–8.
128. Chiang A-J, Yu K-J, Chao K-C, Teng NNH. The incidence of isolated para-aortic nodal metastasis in completely staged endometrial cancer patients. *Gynecol Oncol* [Internet]. 2011 Apr [cited 2020 Apr 4];121(1):122–5. Available from:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21194737>

129. Yokoyama Y, Maruyama H, Sato S, Saito Y. Risk factors predictive of para-aortic lymph node metastasis in endometrial carcinomas. *J Obstet Gynaecol Res.* 1997 Apr;23(2):179–87.
130. Boronow RC. Endometrial cancer and lymph node surgery: the spins continue--a case for reason. Vol. 111, *Gynecologic oncology.* United States; 2008. p. 3–6.
131. Creasman WT, Ali S, Mutch DG, Zaino RJ, Powell MA, Mannel RS, et al. Surgical-pathological findings in type 1 and 2 endometrial cancer: An NRG Oncology/Gynecologic Oncology Group study on GOG-210 protocol. *Gynecol Oncol.* 2017 Jun 1;145(3):519–25.
132. Gorostidi M, Ruiz R, Jaunarena I. The Issue of Aortic Sentinel Node Detection in Endometrial Cancer. *International Journal of Gynecological Cancer.* 2018.
133. 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.
134. Hamilton CA, Pothuri B, Arend RC, Backes FJ, Gehrig PA, Soliman PT, et al. Endometrial cancer: A society of gynecologic oncology evidence-based review and recommendations. *Gynecologic oncology.* United States; 2021.
135. 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 [Internet].* 2017 Aug [cited 2019 Nov 16];146(2):405–15. Available from:

<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0090825817308831>

136. Matsumoto YK, Himoto Y, Nishio M, Kikkawa N, Otani S, Ito K, et al. Nodal infiltration in endometrial cancer: a prediction model using best subset regression. *Eur Radiol*. 2023 Oct;
137. Lefebvre TL, Ueno Y, Dohan A, Chatterjee A, Vallières M, Winter-Reinhold E, et al. Development and Validation of Multiparametric MRI-based Radiomics Models for Preoperative Risk Stratification of Endometrial Cancer. *Radiology*. 2022 Nov;305(2):375–86.
138. Shrestha P, Poudyal B, Yadollahi S, E Wright D, V Gregory A, D Warner J, et al. A systematic review on the use of artificial intelligence in gynecologic imaging - Background, state of the art, and future directions. *Gynecol Oncol*. 2022 Sep;166(3):596–605.
139. Akazawa M, Hashimoto K. Artificial intelligence in gynecologic cancers: Current status and future challenges - A systematic review. *Artif Intell Med*. 2021 Oct;120:102164.
140. Geppert B, Lönnerfors 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;145(2).
141. Oncoguía SEGO: Cáncer de endometrio 2022”.
142. Emons G, Kim J-W, Weide K, de Gregorio N, Wimberger P, Trillsch F, et al. Endometrial Cancer Lymphadenectomy Trial (ECLAT) (pelvic and para-aortic lymphadenectomy in patients with stage I or II endometrial cancer with high risk of recurrence; AGO-OP.6). *Int J Gynecol cancer Off J Int Gynecol Cancer Soc*. 2021 Jul;31(7):1075–9.
143. Watari H, Katayama H, Shibata T, Ushijima K, Satoh T, Onda T, et al. Phase III trial to confirm the superiority of pelvic and para-aortic

- lymphadenectomy to pelvic lymphadenectomy alone for endometrial cancer: Japan Clinical Oncology Group Study 1412 (SEPAL-P3). *Jpn J Clin Oncol* [Internet]. 2017 Oct 1 [cited 2020 Mar 14];47(10):986–90. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28981739>
144. Onal C, Yuce Sari S, Akkus Yildirim B, Gultekin M, Guler OC, Yildiz F. Is there any benefit of paraaortic field irradiation in pelvic lymph node positive endometrial cancer patients? A propensity match analysis. *J Obstet Gynaecol J Inst Obstet Gynaecol*. 2020 Oct;40(7):1012–9.
  145. Sallée C, Margueritte F, Gouy S, Tardieu A, Belghiti J, Lambaudie E, et al. FDG-PET/CT and Para-Aortic Staging in Endometrial Cancer. A French Multicentric Study. *J Clin Med*. 2021 Apr;10(8).
  146. Legros M, Margueritte F, Tardieu A, Deluche E, Mbou VB, Lacorre A, et al. Para-aortic Lymph Node Invasion in High-risk Endometrial Cancer: Performance of (18)FDG PET-CT. *Anticancer Res*. 2019 Feb;39(2):619–25.
  147. Kim HJ, Cho A, Yun M, Kim YT, Kang WJ. Comparison of FDG PET/CT and MRI in lymph node staging of endometrial cancer. *Ann Nucl Med*. 2016 Feb;30(2):104–13.
  148. Laas E, Fourchette V, Gaillard T, Pauly L, Reyat F, Feron J-G, et al. Sentinel Lymph Node Biopsy in Uterine Cancer: Time for a Modern Approach. *Cancers (Basel)* [Internet]. 2023 Jan 6 [cited 2023 Jan 16];15(2):389. Available from: <https://www.mdpi.com/2072-6694/15/2/389>
  149. Bogani G, Casarin J, Leone Roberti Maggiore U, Ditto A, Pinelli C, Dell'acqua A, et al. Survival outcomes in endometrial cancer patients having lymphadenectomy, sentinel node mapping

- followed by lymphadectomy and sentinel node mapping alone: Long-term results of a propensity-matched analysis. *Gynecol Oncol.* 2020 Jul;158(1):77–83.
150. Bogani G, Papadia A, Buda A, Casarin J, Di Donato V, Gasparri ML, et al. Sentinel node mapping vs. sentinel node mapping plus back-up lymphadenectomy in high-risk endometrial cancer patients: Results from a multi-institutional study. *Gynecol Oncol.* 2021 Jan;
  151. 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.
  152. Lecointre L, Lodi M, Martel C, Gallix B, Querleu D, Akladios C. A step-by-step demonstration of laparoscopic sentinel lymph node mapping according to current guidelines. *Int J Gynecol cancer Off J Int Gynecol Cancer Soc.* 2022 Jun;
  153. O’Hanlan KA, Sten MS, O’Holleran MS, Ford NN, Struck DM, McCutcheon SP. Infrarenal lymphadenectomy for gynecological malignancies: Two laparoscopic approaches. *Gynecol Oncol [Internet].* 2015 Nov [cited 2019 Jan 21];139(2):330–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26407477>
  154. Díaz-Feijoo B, Bebia V, Hernández A, Gilabert-Estalles J, Franco-Camps S, de la Torre J, et al. Surgical complications comparing extraperitoneal vs transperitoneal laparoscopic aortic staging in early stage ovarian and endometrial cancer. *Gynecol Oncol.* 2021 Jan;160(1):83–90.
  155. Pakish J, Soliman PT, Frumovitz M, Westin SN, Schmeler KM,

- Reis R dos, et al. A comparison of extraperitoneal versus transperitoneal laparoscopic or robotic para-aortic lymphadenectomy for staging of endometrial carcinoma. *Gynecol Oncol* [Internet]. 2014 Feb [cited 2019 Jan 21];132(2):366–71. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24361579>
156. Díaz-Feijoo B, Correa-Paris A, Pérez-Benavente A, Franco-Camps S, Sánchez-Iglesias JL, Cabrera S, et al. Prospective Randomized Trial Comparing Transperitoneal Versus Extraperitoneal Laparoscopic Aortic Lymphadenectomy for Surgical Staging of Endometrial and Ovarian Cancer: The STELLA Trial. *Ann Surg Oncol* [Internet]. 2016 Sep 20 [cited 2019 Jan 21];23(9):2966–74. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27098143>
157. Guo J, Qian H, Ma F, Zhang Y, Cui X, Duan H. The characteristics of isolated para-aortic lymph node metastases in endometrial cancer and their prognostic significance. *Ther Adv Med Oncol*. 2020;12:1758835920933036.
158. Touhami O, Trinh X-B, Gregoire J, Sebastianelli A, Renaud M-C, Grondin K, et al. Predictors of non-sentinel lymph node (non-SLN) metastasis in patients with sentinel lymph node (SLN) metastasis in endometrial cancer. *Gynecol Oncol* [Internet]. 2015 Jul 1 [cited 2020 Mar 29];138(1):41–5. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25891803>
159. Barton DPJ, Naik R, Herod J. Efficacy of systematic pelvic lymphadenectomy in endometrial cancer (MRC ASTEC Trial) A Randomized Study. *Int J Gynecol Cancer*. 2009;19(8):1465.
160. 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* [Internet]. 2015 Jun [cited 2019 Nov 16];137(3):436–42. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0090825815007945>
161. How J, Boldeanu I, Lau S, Salvador S, How E, Gotlieb R, et al. Unexpected locations of sentinel lymph nodes in endometrial cancer. *Gynecol Oncol*. 2017 Oct;147(1):18–23.
  162. 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. Vol. 23, *International Journal of Gynecological Cancer*. 2013. p. 964–70.
  163. Ignatov A, Lebius C, Ignatov T, Ivros S, Knueppel R, Papatthemelis T, et al. Lymph node micrometastases and outcome of endometrial cancer. *Gynecol Oncol*. 2019 Sep;154(3):475–9.
  164. Backes FJ, Felix AS, Plante M, Grégoire J, Sullivan SA, Rossi EC, et al. Sentinel lymph node (SLN) isolated tumor cells (ITCs) in otherwise stage I/II endometrioid endometrial cancer: To treat or not to treat? *Gynecol Oncol*. 2021 Mar;
  165. Bogani G, Mariani A, Paolini B, Ditto A, Raspagliesi F. Low-volume disease in endometrial cancer: The role of micrometastasis and isolated tumor cells [Internet]. Vol. 153, *Gynecologic Oncology*. Academic Press Inc.; 2019 [cited 2020 Nov 16]. p. 670–5. Available from: <http://www.gynecologiconcology-online.net/article/S0090825819301374/fulltext>
  166. Hoekstra A V., Kim RJ, Small W, Rademaker AW, Helenowski IB, Singh DK, et al. FIGO stage IIIC endometrial carcinoma: Prognostic factors and outcomes. *Gynecol Oncol* [Internet]. 2009



- Aug [cited 2020 Apr 5];114(2):273–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19428094>
167. Martinelli F, Ditto A, Bogani G, Raspagliesi F. Laparoscopy Compared With Laparotomy for Debulking Ovarian Cancer After Neoadjuvant Chemotherapy. *Obstet Gynecol* [Internet]. 2017 Aug [cited 2019 Jun 26];130(2):469–70. Available from: <http://insights.ovid.com/crossref?an=00006250-201708000-00039>
168. Mariani A, Webb MJ, Keeney GL, Podratz KC. Routes of lymphatic spread: A study of 112 consecutive patients with endometrial cancer. *Gynecol Oncol* [Internet]. 2001 [cited 2020 Sep 12];81(1):100–4. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11277658/>
169. McMeekin DS, Lashbrook D, Gold M, Scribner DR, Kamelle S, Tillmanns TD, et al. Nodal distribution and its significance in FIGO stage IIIc endometrial cancer. *Gynecol Oncol* [Internet]. 2001 Aug [cited 2020 Apr 5];82(2):375–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11531298>
170. 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;27(32):5331–6.
171. Burke TW, Levenback C, Tornos C, Morris M, Wharton JT, Gershenson DM. Intraabdominal lymphatic mapping to direct selective pelvic and paraaortic lymphadenectomy in women with high-risk endometrial cancer: results of a pilot study. *Gynecol Oncol*. 1996 Aug;62(2):169–73.
172. Multinu F, Casarin J, Cappuccio S, Keeney GL, Glaser GE, Cliby

WA, et al. Ultrastaging of negative pelvic lymph nodes to decrease the true prevalence of isolated paraaortic dissemination in endometrial cancer. *Gynecol Oncol* [Internet]. 2019 Jul 1 [cited 2020 Dec 5];154(1):60–4. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31126637/>

173. Kennard JA, Stephens AJ, Ahmad S, Zhu X, Singh C, McKenzie ND, et al. Sentinel lymph nodes (SLN) in endometrial cancer: The relationship between primary tumor histology, SLN metastasis size, and non-sentinel node metastasis. *Gynecol Oncol* [Internet]. 2019 Jul 1 [cited 2020 Dec 5];154(1):53–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31027899/>
174. Baiocchi G, Andrade CEMC, Ribeiro R, Moretti-Marques R, Tsunoda AT, Alvarenga-Bezerra V, et al. Sentinel lymph node mapping versus sentinel lymph node mapping with systematic lymphadenectomy in endometrial cancer: an open-label, non-inferiority, randomized trial (ALICE trial). *Int J Gynecol cancer Off J Int Gynecol Cancer Soc*. 2022 May;32(5):676–9.
175. Sánchez-Izquierdo N, Vidal-Sicart S, Campos F, Torné A, Angeles MA, Migliorelli F, et al. Detection of the sentinel lymph node with hybrid tracer (ICG-[(99m)Tc]Tc-albumin nanocolloid) in intermediate- and high-risk endometrial cancer: a feasibility study. *EJNMMI Res*. 2021 Dec;11(1):123.

# ANEXOS

## 8. ANEXO I – PUBLICACIONES

1. Sentinel node biopsy in endometrial cancer with dual cervical and fundal ICG injection.

Ruben Ruiz, Mikel Gorostidi, Ibon Jaunarena, Constance Goiri, Justina Aguerre, Arantxa Lekuona

Int J Gynecol Cancer 2018 Jan;28(1):139-144. doi:  
10.1097/IGC.0000000000001151

2. Maximizing sentinel lymph node detection: aortic sentinel lymph node detection on endometrial cancer.

Mikel Gorostidi, Cecilia Villalain, Ruben Ruiz, Ibon Jaunarena, Arantxa Lekuona, Irene Diez-Itza

J Minim Invasive Gynecol 2019 Jan;26(1):23-24. doi:  
10.1016/j.jmig.2018.02.016. Epub 2018 Mar 2.

3. Maximizing sentinel node detection in endometrial cancer with dual cervical and transcervical fundal ICG injection: 5-year single center prospective study.

Ruben Ruiz, Mikel Gorostidi, Ibon Jaunarena, Paloma Cobas, Arantxa Lekuona

European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology. 2021 Jun; 261:59-64. doi: 10.1016/j.ejogrb.2021.04.015. Epub 2021 Apr 15.

4. Impact of restaging lymphadenectomy after sentinel node biopsy on endometrial cancer.

Mikel Gorostidi, Ruben Ruiz, Cecilia Villalain, Ibon Jaunarena, Paloma Cobas, Arantxa Lekuona, Irene Diez-Itza.

European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology 257 (2021) 127–132

5. Reproducibility of sentinel node detection in endometrial cancer by dual fundic and cervical injection of ICG.

Mikel Gorostidi, Ruben Ruiz, Ibon Jaunarena, Paloma Cobas, Arantxa Lekuona, Irene Diez-Itza.

Eur. J. Gynaecol. Oncol. 2021 vol. 42(6), 1285-1290

6. Transperitoneal vs. extraperitoneal approach for aortic sentinel node detection in endometrial cancer.

Mikel Gorostidi, Ruben Ruiz, Claudia Galan, Ibon Jaunarena, Paloma Cobas, Arantxa Lekuona, Irene Diez-Itza.

AJOG Glob Rep. 2022 Oct 17;2(4):100120. doi:  
10.1016/j.xagr.2022.100120. PMID: 36387296; PMCID: PMC9646988.

7. Aortic sentinel node detection in endometrial cancer: 6-year prospective study.

Mikel Gorostidi, Ruben Ruiz, Juan Cespedes, Ibon Jaunarena, Paloma Cobas, Arantxa Lekuona, Irene Diez-Itza.

J Gynecol Obstet Hum Reprod. 2023 May;52(5):102584. doi:  
10.1016/j.jogoh.2023.102584. Epub 2023 Apr 7. PMID: 37030506.

Sentinel node biopsy in endometrial cancer with dual cervical and fundal ICG injection.

Ruiz R, Gorostidi M, Jaunarena I, Goiri C, Aguerre J, Lekuona.

Int J Gynecol Cancer. 2018 Jan;28(1):139-144. doi:  
10.1097/IGC.0000000000001151. PMID: 29194192.

# Sentinel Node Biopsy in Endometrial Cancer With Dual Cervical and Fundal Indocyanine Green Injection

Ruben Ruiz, MD, Mikel Gorostidi, MD, MS, Ibon Jaunarena, MD, Constance Goiri, MD, Justina Aguerre, MD, and Arantxa Lekuona, MD

**Purpose:** The aim of this study was describe a novel sentinel lymph node (SLN) tracer injection procedure featuring dual cervical and fundal indocyanine green (ICG) injection for endometrial cancer and results of SLN biopsy.

**Methods:** Between June 26, 2014 and October 31, 2016, 111 patients underwent laparoscopic surgery for endometrial cancer at our institution. In all cases, we performed SLN biopsy with dual cervical and fundal ICG injection. All SLNs were processed with an ultrastaging technique. A total of 69 patients also underwent total pelvic and paraaortic lymphadenectomy.

**Results:** The detection rates were as follows: 92.79% (103/111) overall for SLNs; 89.19% (99/111) overall for pelvic SLNs; 61.26% (68/111) for bilateral SLNs; 59.46% (66/111) for paraaortic SLNs, and 4% (4/111) for isolated paraaortic SLNs. We found macroscopic lymph node metastasis in 11 patients (9.9%) and microdisease in lymph nodes in another 10 patients, raising the overall rate of lymph node involvement to 18.92%. There was 1 false-negative (negative SLN biopsy but positive aortic lymphadenectomy) and another positive case in 1 undetected SLN. The sensitivity of detection was 94.44%, specificity 100%, negative predictive value 97.83%, and negative likelihood ratio 0.06 for intermediate and high-risk endometrial cancer groups.

**Conclusions:** The SLN biopsy with both cervical and fundal ICG injection offers good overall detection rates and improved mapping of the aortic area. The SLN ultrastaging increases the number of nodes considered positive.

**Key Words:** Sentinel node, Endometrial cancer, Indocyanine green, Lymphadenectomy

Received May 12, 2017, and in revised form May 24, 2017.

Accepted for publication August 24, 2017.

(*Int J Gynecol Cancer* 2018;28: 00–00)

Endometrial cancer (EC) is the most common gynecological cancer in developed countries.<sup>1</sup> Although histological type, grade, and depth of myometrial invasion are all known

prognostic factors in early-stage disease,<sup>2</sup> lymph node (LN) status is considered the most important prognostic factor. The International Federation of Gynecology and Obstetrics and the Society of Gynecologic Oncology clinical practice committee recommend LN dissection as a predictor of outcome and for determining the need for adjuvant treatment.<sup>3,4</sup> On the other hand, the overall rate of nodal involvement in stage I EC is no greater than 11%,<sup>5</sup> and the majority of patients undergoing lymphadenectomy have no metastatic disease. Moreover, randomized trials and meta-analyses have failed to show survival benefits for pelvic lymphadenectomy,<sup>6,7</sup> a procedure that is associated with early and late complications.<sup>8</sup>

In recent years, the concept of sentinel lymph node (SLN) mapping has been attracting interest and credibility for

Obstetrics and Gynecology Department, Hospital Universitario Donostia, San Sebastián, Spain.

Address correspondence and reprint requests to Mikel Gorostidi Pulgar, MD, MS, Department of GynaeOncology, Hospital Universitario Donostia, P. Beguiristain s/n, 20014, San Sebastián, Spain. E-mail: mgorostidi@sego.es.

The authors declare no conflicts of interest.

Copyright © 2017 by IGCS and ESGO

ISSN: 1048-891X

DOI: 10.1097/IGC.0000000000001151



the management of EC as a valuable compromise between complete lymphadenectomy and no LN dissection at all.<sup>9</sup> The SLN biopsy in EC has been the subject of many studies, with a variety of sample sizes, injection sites, and tracers. Reported detection rates vary from 45% to 94% and false-negative rates of 0% to 33% justify further prospective validation.<sup>10</sup> We report the results of our prospective study of SLN biopsy, with a novel technique of indocyanine green (ICG) injection into the cervix and uterine fundus, in patients with EC.

## MATERIALS AND METHODS

### Patients

In April 2014, the Donostia University Hospital Ethics Committee approved our clinical trial (ref. RRS-ECG-2014) entitled Evaluation of sentinel lymph node biopsy for management of endometrial adenocarcinoma. Between June 26, 2014 and October 31, 2016, 111 patients underwent laparoscopic surgery for EC at our hospital (Fig. 1). All patients gave written consent for SLN biopsy. Data were obtained prospectively.

The main aims were to document the pelvic and paraaortic SLN detection rate and location by injecting ICG intracervically and in the fundal myometrium in patients with operable EC. In addition to detection rate and location, other primary outcomes were the positive and negative predictive value, sensitivity, specificity, and false-negative rate of the procedure. We also analyzed detection failures.

All patients undergoing laparoscopic surgery for biopsy-confirmed EC were invited to join the study. The preoperative workup included magnetic resonance imaging to assess myometrial invasion as well as for standard preoperative assessment. Patients were divided into 2 groups according to preoperative magnetic resonance imaging and biopsy results and treated according to European Society for Medical Oncology guidelines.<sup>11</sup> Low-risk patients, with histological grade G1-2 endometrioid disease, underwent SLN biopsy of the pelvic and paraaortic area, followed by hysterectomy and bilateral salpingo-oophorectomy. The other patients, classified as intermediate and high risk, also underwent SLN biopsy of the pelvic and paraaortic area, but in these cases followed by full pelvic and paraaortic lymphadenectomy as well as hysterectomy and bilateral salpingo-oophorectomy. In cases of type II histology, omentectomy and peritoneal biopsies were also performed.

### The SLN Technique

After anesthetic induction and pneumoperitoneum, 2 mL of diluted ICG (25 mg ICG in 10 mL sterile water) are injected into the myometrial fundus by passing a sheathed needle (Labotect GMBH, Göttingen, Germany ref 14118) through the cervical orifice. The sheath is cut back several millimeters to allow the needle to penetrate the endometrium. The needle is inserted under laparoscopic guidance to ensure that we do not penetrate the uterine serosa. Cervical injections are given at 3- and 9-o'clock positions: 1 mL at 2 to 3 mm depth and 1 mL at 10 to 15 mm depth, with an 18G needle. Immediately after

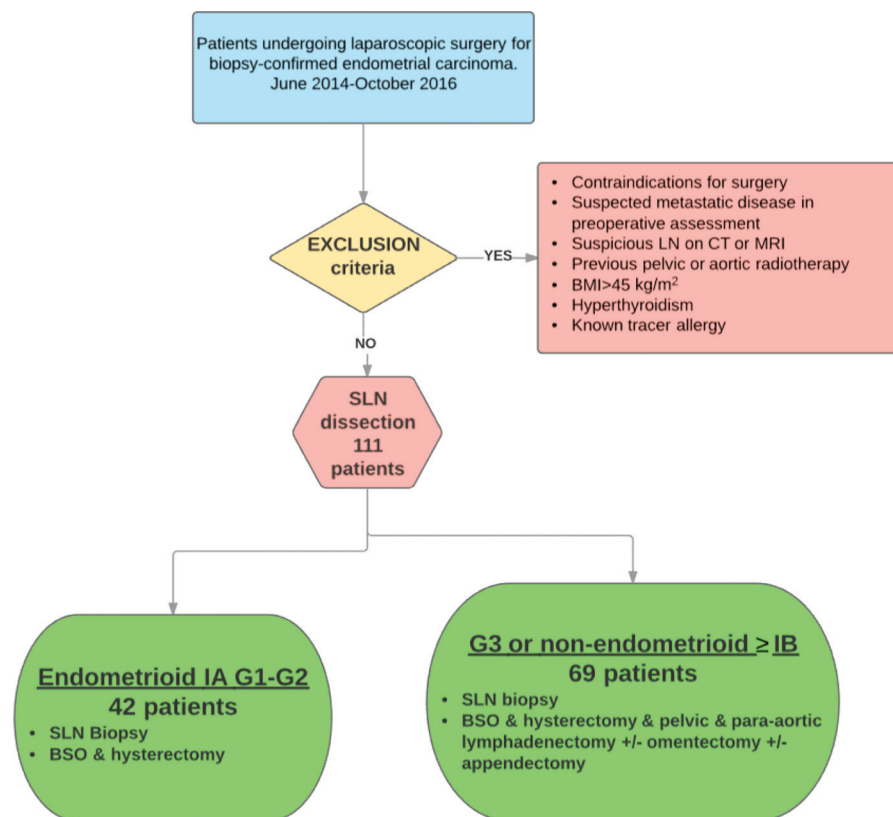


FIGURE 1. Flow chart.

injection, tracer migration is observed, and SLNs are identified and biopsied. First, the aortic area is explored. If no SLN is identified, the peritoneum is opened, and the area is exhaustively examined up to the renal vein before proceeding to the pelvic area.

## Histopathology

All biopsied material was processed by our pathology department according to standard procedures. Hematoxylin and eosin negative SLNs were assessed for low-volume metastatic disease. Micrometastasis was defined as clusters of tumor cells measuring between 0.2 and 2 mm and isolated tumor cells (ITCs) as single cells or clusters measuring up to 0.2 mm. Ultrastaging was performed at 3 levels at 100 and 200  $\mu\text{m}$  with both hematoxylin and eosin and AE1/AE3/PCK26 (Roche Diagnostics, Indianapolis, IN).

The SLNs were classified by anatomic site: left and right pelvic, presacral, and paraaortic spaces. Pelvic SLNs were thoroughly described as common iliac, external iliac, interiliac, obturator, and pararectal left or right nodes or presacral nodes. Aortic SLNs were also thoroughly described as lateroaortic, preaortic, interaortocaval, and precaval, laterocaval supra-mesenteric, or inframesenteric nodes.

## RESULTS

A total of 111 patients with EC underwent SLN biopsy: 42 were classified as low risk and 69 intermediate and high risk according to European Society for Medical Oncology guidelines. No patients were excluded from the analysis.

**TABLE 1.** Patient characteristics

	Patients (N = 111)
Age (y)	61 (35–85)
Body mass index ( $\text{kg}/\text{m}^2$ )	27 (18–42)
Mean hospital stay (d)	2 (1–7)
Uterus weight (g)	94.5 (43–271)
Depth of myometrial invasion	
• No infiltration	12 (10.81%)
• <50%	62 (55.85%)
• >50%	37 (33.3%)
Presence of lymphovascular space invasion	24 (21.6%)
Tumor size (mm)	30 (6–100)
Histology	
• Endometrioid	91 (81.98%)
• Clear cell	4 (3.6%)
• Serous	9 (8.1%)
• Carcinosarcoma	2 (1.8%)
• More than 1 type	4 (3.6%)*
• Complex atypia	1 (0.9%)

Data are expressed as median (range) or n (%).

\*Two serous and endometrioid; 2 serous and clear cell.

**TABLE 2.** Sentinel lymph node detection rates

Overall SLN detection rate	92.79%	103/111
Pelvic SLN detection rate	89.19%	99/111
Bilateral pelvic SLN detection rate	61.26%	68/111
Paraaortic SLN detection rate	59.46%	66/111

In all our patients, ICG was the only labeling reagent administered. No complications occurred after ICG injection, and there were no surgical complications related to the SLN biopsy. All patients underwent laparoscopy; none of them required conversion to open surgery. Demographic characteristics of the study population are summarized in Table 1.

Sentinel lymph nodes were detected in 103 of 111 patients, representing an overall detection rate of 92.79%. Among the 103 patients in whom at least 1 SLN was detected, 99 had pelvic SLNs, yielding an overall pelvic SLN detection rate of 89.19%. The detection rate was 61.26% (68 cases) for bilateral pelvic SLNs and 27.92% (31) for unilateral pelvic SLNs, with 13 and 18 in the left and right hemipelvis, respectively. In 35.92% (37) of cases, only pelvic SLNs were detected (Table 2).

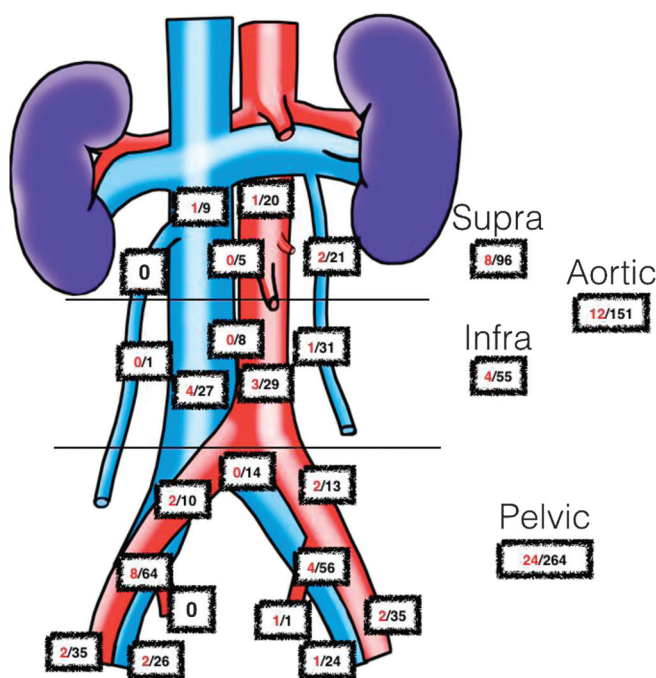
Paraaortic SLNs were detected in 59.46% (66/111) of cases. Four patients (3.88%) had isolated paraaortic SLNs, with no SLNs in other locations, whereas 62 patients (60.19%) had both paraaortic and pelvic SLNs.

The total number of SLNs resected was 429 (278 pelvic, 151 aortic SLNs). The mean number of SLNs per patient was 3.87 (range, 0–13) in total, 1.37 (range, 0–7) in the aortic area and 2.5 (range, 0–10) in the pelvic area, with 1.22 (range, 0–3) and 1.16 (range, 0–7) in the right and left hemipelvis, respectively (Fig. 2). Overall, 19 patients had at least 1 positive SLN: 12/19 had an isolated positive pelvic SLN, 3/19 had an isolated positive aortic SLN, and 4/19 had them in both areas, including both hemipelvis.

Among the 42 low-risk patients, 40 had SLNs detected and 2 had positive SLNs (micrometastasis) (5%). The treatment plan was not altered, and lymphadenectomy was not performed. In this group, the overall SLN detection rate was 95.23%.

In the intermediate and high-risk group, the overall SLN detection rate was 91.3% (63/69), and all the patients underwent a comprehensive lymphadenectomy. The SLNs were positive in 26.98% (17/63) of cases. In the final pathology report, macrometastasis was described in 41.17% (7/17) of cases with positive SLNs. Among all the patients with intermediate-risk and high-risk EC regardless of SLN detection, we found 11 cases of macrometastasis: 1 undetected aortic SLN metastasis; 1 false-negative aortic metastasis; 2 SLNs micrometastasis with macrometastasis in the lymphadenectomy; and 7 SLN macrometastasis, the SLN being the only node affected in 3 cases.

Among the patients in whom no SLNs were detected, 1 had metastatic paraaortic LNs (6 positive nodes of 16 nodes) with a negative pelvic lymphadenectomy (18 nodes). In the false-negative case, the SLN was negative by conventional histology and ultrastaging, but had 2 aortic isolated LN metastases (2/18 aortic nodes and 0/13 pelvic nodes being positive). The false-negative rate in our series was 1.58%.



**FIGURE 2.** Location, total number, and positive (in red) sentinel nodes.

Ten more cases of micrometastasis were detected in the intermediate-risk and high-risk group thanks to ultrastaging: 1 case of aortic ITCs and micrometastasis, 1 of aortic ITCs, 6 of pelvic ITCs, and 2 of pelvic micrometastasis. That is, immunochemistry detected metastases that would not have been diagnosed with conventional histology in 10 of 63 (15.87%) intermediate-risk and high-risk patients and 12 of all 103 (11.65%) EC patients in whom SLNs were detected, representing 63.15% (12/19) of patients with metastatic SLNs (Table 3).

Considering all intermediate-risk and high-risk patients in whom SLNs were detected, we calculated an overall sensitivity of 94.44% (95% confidence interval [CI], 70.62–99.71), specificity of 100% (95% CI, 90.20–99.8), negative predictive value of 97.83% (95% CI, 87.03–99.89), and negative likelihood ratio of 0.06 (95% CI, 0.01–0.37).

### DISCUSSION

The results of this study support the hypothesis that SLN biopsy achieves a good trade-off between systematic lymphadenectomy and no dissection at all in patients with EC. We obtained SLN detection rates of 89.19% in the pelvic area and 59.46% in the paraaortic area, whereas the overall detection rate was 92.79%. These results are in accordance with previous studies, which have reported overall detection rates of 62% to 100%.<sup>12,13</sup>

The SLN technique with ICG offers the advantage of simplicity of use because it does not require any preoperative preparation. Current data favor the use of ICG.<sup>14,15</sup> The entire procedure takes place in the operating room after anesthesia, sparing the patient any discomfort. Its optimal visibility identifies fluorescent LNs very clearly and helps locate SLNs

in unusual places and over a broad area. It also highlights lymphatic channels and it works well in obese patients.<sup>16,17</sup>

Endometrial lymphatic drainage is complex. Paracervical lymphatic channels are thought to be the most important route, but direct aortic drainage via the gonadal vessels has also been described,<sup>18,19</sup> and there is a correlation between depth of cervical dye injection and aortic SLN detection.<sup>18,20,21</sup> Exclusively cervical injection is associated with low aortic SLN detection rates. Dual cervical and fundal injection may improve the detection of paraaortic SLNs without unduly complicating the procedure. Other researchers have tried to obtain aortic lymphatic drainage using transvaginal ultrasound-guided myometrial injection of radiotracer,<sup>22</sup> a hysteroscopic injection,<sup>23</sup> or a subserosal laparoscopic injection.<sup>12</sup> With these approaches, lymphatic mapping in the aortic area improved. Ours is the first report of a fundal intramyometrial injection with a sheathed needle through the cervical orifice. It represents a useful contribution to the literature in that this approach is an effortless and simple way to obtain a direct aortic drainage and improve the aortic SLN detection rate, and it has already been shown that paraaortic mapping is the most frequent after corporeal injection techniques.<sup>12</sup>

Isolated aortic metastases are thought to be rare, occurring in 1% to 3% of patients with EC according to some studies.<sup>24,25</sup> However, some reports, including our own previous series,<sup>26</sup> suggest we should not overlook the aortic area, even in the presence of negative pelvic LNs. Mariani et al<sup>27</sup> reported isolated paraaortic metastasis in 16% of patients with IBG3 EC and lymphatic involvement.

Of 151 aortic SLNs removed, 12 (7.94%) had microscopic or macroscopic disease. Furthermore, we found 2 more cases of aortic isolated metastasis, an undetected SLN, and the false-negative case according to our research protocol, but not according to the NCCN algorithm, in which aortic lymphadenectomy is performed at the discretion of the surgeon. This underscores the importance of the aortic area. In our series, 5 of 11 patients with macrometastasis had isolated paraaortic metastasis (45.45%). It is for this reason that we think that mapping of the aortic area cannot be avoided, despite it being more difficult and complex and despite no systematic

**TABLE 3.** Location and characteristics of positive SLNs in EC

Positive Sentinel Nodes: 19 Cases		
Low-risk EC positive pelvic SLN	2	0 Macrometastasis 2 Ultrastaging
Intermediate-risk & high-risk EC positive SLN	17	7 Macrometastasis 10 Ultrastaging
• Positive pelvic SLN	10	2 Macrometastasis 8 Ultrastaging
• Positive aortic SLN	3	1 Macrometastasis 2 Ultrastaging
• Positive pelvic & aortic SLN	4	4 Macrometastasis*

\*One case aortic macrometastasis and also pelvic micrometastasis.

approach having been agreed for this area, unlike pelvic mapping, which is much simpler and systematized.

Low-risk EC has low rates of LN involvement, but although there are guidelines for forgoing lymphadenectomy in this group,<sup>11</sup> we have no system to accurately predict LN metastasis. The SLN biopsy can accurately diagnose LN involvement in patients with low-risk EC. It could allow us to identify the small subgroup (1%–5%)<sup>28,29</sup> of low-risk patients with positive LNs. In our series, 2 of 42 low-risk patients (5%) had a positive SLN. It can be postulated that recurrence in low-risk settings could be due to unnoticed microdisease detectable by SLN biopsy and ultrastaging, although the significance and management of these findings remains controversial.

In high-risk patients, LN metastasis is also relatively rare (5%–14%).<sup>25,28</sup> The SLN biopsy allows us to identify and remove the LNs at highest risk of metastasis.<sup>30</sup> Of 429 SLNs removed (278 pelvic and 151 aortic), 24 pelvic SLNs (8.63%) and 12 aortic SLN (9.97%) had microscopic or macroscopic disease.

The use of an SLN algorithm, which includes lymphadenectomy only in case of failed mapping or positive LNs, has also been explored and is becoming an accepted treatment option.<sup>31</sup> Its accuracy in detecting EC metastases has been proven in multicenter prospective trials, such as the fluorescence imaging for robotic endometrial sentinel lymph node biopsy trial.<sup>32</sup> Furthermore, it is increasingly widely proposed that the sentinel node algorithm should become the standard for treatment.<sup>33</sup> In our series, we could have avoided lymphadenectomy in 76.81% of intermediate and high-risk patients (53/69) with negative SLNs with only 1 false negative. The SLN approach is promising as an alternative to lymphadenectomy, being more accurate for determining nodal spread and associated with lower morbidity.

In this series, 6.79% (7/103) of SLNs were positive on hematoxylin and eosin staining, which increased to 18.44% (19/103) with serial sectioning and immunohistochemistry (of 429 SLNs, 36 were positive: 13 were defined as ITCs, 11 as micrometastasis, and 12 as macrometastasis). These results are in accordance with previous reports showing that microscopic disease is found in 0% to 15% of cases.<sup>34</sup> However, the clinical significance of micrometastasis and ITCs remains unclear, and further research is needed to assess their prognostic value.<sup>35</sup>

In conclusion, our data suggest that SLN biopsy with dual cervical and fundal ICG injection offers a high SLN detection rate, with good mapping of the aortic area and a low false-negative rate. The SLN biopsy selects LNs at greatest risk of metastasis, in which ultrastaging is most efficient. As a result, we find a greater number of positive LNs. This alone may justify performing SLN biopsy.

Our study also indicates that the aortic area should not be ignored because aortic metastasis can be found even in cases of negative pelvic LNs. Standardization of SLN biopsy in EC should not focus exclusively on the pelvic area. Dual cervical and fundal ICG injection offers a good vision of the aortic area. Further studies are needed to evaluate the effect of the SLN procedure on adjuvant therapies and quality of life.

## REFERENCES

- American Cancer Society. *Cancer Facts & Figures 2016*. Atlanta, GA: American Cancer Society; 2016.
- Gilani S, Anderson I, Fathallah L, et al. Factors predicting nodal metastasis in endometrial cancer. *Arch Gynecol Obstet*. 2014;290:1187–1193.
- Burke WM, Orr J, Leitao M, et al. Endometrial cancer: a review and current management strategies: part I. *Gynecol Oncol*. 2014;134:385–392.
- Mutch DG. The new FIGO staging system for cancers of the vulva, cervix, endometrium and sarcomas. *Gynecol Oncol*. 2009;115:325–328.
- Creasman WT, Morrow CP, Bundy BN, et al. Surgical pathologic spread patterns of endometrial cancer. A Gynecologic Oncology Group Study. *Cancer*. 1987; 60(8 Suppl):2035–2041.
- Benedetti Panici P, Basile S, Maneschi F, et al. Systematic pelvic lymphadenectomy vs. no lymphadenectomy in early-stage endometrial carcinoma: randomized clinical trial. *J Natl Cancer Inst*. 2008;100:1707–1716.
- Kitchener H, Swart AM, Qian Q, et al. Efficacy of systematic pelvic lymphadenectomy in endometrial cancer (MRC ASTEC trial): a randomised study. *Lancet*. 2009;373:125–136.
- May K, Bryant A, Dickinson HO, et al. Lymphadenectomy for the management of endometrial cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010;CD007585. doi:10.1002/14651858.CD007585.pub2.
- Abu-Rustum NR. The increasing credibility of sentinel lymph node mapping in endometrial cancer. *Ann Surg Oncol*. 2013;20:353–354.
- Kang S, Yoo HJ, Hwang JH, et al. Sentinel lymph node biopsy in endometrial cancer: meta-analysis of 26 studies. *Gynecol Oncol*. 2011;123:522–527.
- Colombo N, Preti E, Landoni F, et al. Endometrial cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2013;24(suppl\_6):vi33–vi38.
- Cormier B, Rozenholc AT, Gotlieb W, et al. Sentinel lymph node procedure in endometrial cancer: a systematic review and proposal for standardization of future research. *Gynecol Oncol*. 2015;138:478–485.
- Ballester M, Dubernard G, Lécuru F, et al. Detection rate and diagnostic accuracy of sentinel-node biopsy in early stage endometrial cancer: a prospective multicentre study (SENTI-ENDO). *Lancet Oncol*. 2011;12:469–476.
- 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;216:459–476.
- Buda A, Crivellaro C, Elisei F, et al. Impact of indocyanine green for sentinel lymph node mapping in early stage endometrial and cervical cancer: comparison with conventional radiotracer (99 m)tc and/or blue dye. *Ann Surg Oncol*. 2016;23:2183–2191.
- Sinno AK, Fader AN, Roche KL, et al. A comparison of colorimetric versus fluorometric sentinel lymph node mapping during robotic surgery for endometrial cancer. *Gynecol Oncol*. 2014;134:281–286.
- Eriksson AG, Montovano M, Beavis A, et al. Impact of obesity on sentinel lymph node mapping in patients with newly diagnosed uterine cancer undergoing robotic surgery. *Ann Surg Oncol*. 2016;23:2522–2528.
- Burke TW, Levenback C, Tornos C, et al. Intraabdominal lymphatic mapping to direct selective pelvic and paraaortic lymphadenectomy in women with high-risk endometrial cancer: results of a pilot study. *Gynecol Oncol*. 1996;62:169–173.

19. Yokoyama Y, Maruyama H, Sato S, et al. Indispensability of pelvic and paraaortic lymphadenectomy in endometrial cancers. *Gynecol Oncol.* 1997;64:411–417.
20. How J, Lau S, Press J, et al. Accuracy of sentinel lymph node detection following intra-operative cervical injection for endometrial cancer: a prospective study. *Gynecol Oncol.* 2012;127:332–337.
21. López-De la Manzanara Cano C, Cordero García JM, Martín-Francisco C, et al. Sentinel lymph node detection using 99mTc combined with methylene blue cervical injection for endometrial cancer surgical management: a prospective study. *Int J Gynecol Cancer.* 2014;24:1048–1053.
22. Torné A, Pahisa J, Vidal-Sicart S, et al. Transvaginal ultrasound-guided myometrial injection of radiotracer (TUMIR): a new method for sentinel lymph node detection in endometrial cancer. *Gynecol Oncol.* 2013;128:88–94.
23. Martinelli F, Ditto A, Bogani G, et al. Laparoscopic sentinel node mapping in endometrial cancer after hysteroscopic injection of indocyanine green. *J Minim Invasive Gynecol.* 2017;24:89–93.
24. Abu-Rustum NR, Gomez JD, Alektiar KM, et al. The incidence of isolated paraaortic nodal metastasis in surgically staged endometrial cancer patients with negative pelvic lymph nodes. *Gynecol Oncol.* 2009;115:236–238.
25. Kumar S, Podratz KC, Bakkum-Gamez JN, et al. Prospective assessment of the prevalence of pelvic, paraaortic and high paraaortic lymph node metastasis in endometrial cancer. *Gynecol Oncol.* 2014;132:38–43.
26. Sautua RR, Goiri K, Calle MA, et al. Incidence of nodal metastasis and isolated aortic metastases in patients with surgically staged endometrioid endometrial cancer. *Int J Gynecol Cancer.* 2015;25:875–878.
27. Mariani A, Dowdy SC, Cliby WA, et al. Prospective assessment of lymphatic dissemination in endometrial cancer: a paradigm shift in surgical staging. *Gynecol Oncol.* 2008;109:11–18.
28. Milam M, Java J, Walker J, et al. Incidence of nodal metastasis in endometrioid endometrial cancer risk groups: a Gynecologic Oncology Group multicenter review. *Gynecol Oncol.* 2011;120:S4.
29. Mariani A, Webb MJ, Keeney GL, et al. Low-risk corpus cancer: is lymphadenectomy or radiotherapy necessary? *Am J Obstet Gynecol.* 2000;182:1506–1519.
30. Khoury-Collado F, Murray MP, Hensley ML, et al. Sentinel lymph node mapping for endometrial cancer improves the detection of metastatic disease to regional lymph nodes. *Gynecol Oncol.* 2011;122:251–254.
31. Barlin JN, Khoury-Collado F, Kim CH, et al. The importance of applying a sentinel lymph node mapping algorithm in endometrial cancer staging: beyond removal of blue nodes. *Gynecol Oncol.* 2012;125:531–535.
32. Rossi EC, Kowalski LD, Scalici J, et al. A comparison of sentinel lymph node biopsy to lymphadenectomy for endometrial cancer staging (FIRES trial): a multicentre, prospective, cohort study. *Lancet Oncol.* 2017;8:384–392.
33. Amant F, Trum H. Sentinel-lymph-node mapping in endometrial cancer: routine practice? *Lancet Oncol.* 2017;18:281–282.
34. Kim CH, Soslow RA, Park KJ, et al. Pathologic ultrastaging improves micrometastasis detection in sentinel lymph nodes during endometrial cancer staging. *Int J Gynecol Cancer.* 2013;23:964–970.
35. Bézu C, Coutant C, Ballester M, et al. Ultrastaging of lymph node in uterine cancers. *J Exp Clin Cancer Res.* 2010;29:5.

Maximizing sentinel lymph node detection: aortic sentinel lymph node detection on endometrial cancer.

Gorostidi M, Villalain C, Jaunarena I, Ruiz R, Lekuona A, Diez I.

J Minim Invasive Gynecol 2019 Jan;26(1):23-24. doi:  
10.1016/j.jmig.2018.02.016. Epub 2018 Mar 2

 VIDEO ARTICLE

## Maximizing Sentinel Lymph Node Detection: Aortic Sentinel Lymph Node Detection in Endometrial Cancer

Mikel Gorostidi, MD, Cecilia Villalain, MD, Ruben Ruiz, MD, Ibon Jaunarena, MD, Arantxa Lekuona, MD, and Irene Diez-Itza, MD, PhD

From the Department of Obstetrics and Gynecology, Hospital Universitario Donostia, San Sebastián, Spain (Drs. Gorostidi, Ruiz, Jaunarena, Lekuona, and Diez-Itza), and Department of Obstetrics and Gynecology, Hospital 12 de Octubre, Madrid, Spain (Dr. Villalain).

**ABSTRACT** **Study Objective:** To determine the importance of a dual (cervical and fundal) indocyanine green (ICG) injection and thorough dissection for the detection of sentinel lymph nodes (SLNs).

**Design:** Description and step-by-step demonstration of the surgical procedure using video (Canadian Task Force classification III).

**Setting:** Hospital Universitario Donostia, San Sebastián, Spain.

**Patients:** A 60-year-old woman with a diagnosis of IAG1 endometrial adenocarcinoma (EC).

**Interventions:** The patient received a cervical and transcervical fundal ICG injection for para-aortic and pelvic SLN detection in the setting of a research protocol, followed by a total hysterectomy and bilateral salpingo-oophorectomy with a frozen section of the uterus as a standard approach [1]. Institutional Review Board approval was obtained for the research protocol of this study.

**Measurements and Main Results:** Dual ICG injection [2] adds the benefit of a cervical injection (that best evaluates the pelvic region [3]) to the fundal injection, with better spread to the lumboaortic pathway [4] so as not to lose the aortic drainage and aortic SLN, whose relevance is still discussed due to its low incidence of metastasis [5]. This search does not add to the associated morbidity but is associated with increased operative time. For pelvic SLN dissection, patience and good training are key; the surgeon must always be on the lookout for uncommon pathways if no SLN is detected in the classical areas. The final histological classification was upgraded to a grade IIIC2 (ie, micrometastasis in the aortic and pelvic-right pararectal space) EC, 3 cm G1 with no lymphovascular invasion.

**Conclusion:** Dual ICG injection allows comprehensive mapping not only of pelvic SLNs, but also of para-aortic SLNs, in EC, maximizing the identification of all possible affected areas. Nonetheless, the relevance of its added benefit requires further evaluation. Journal of Minimally Invasive Gynecology (2018) ■■■, ■■■–■■■ © 2018 AAGL. All rights reserved.

**Keywords:** Endometrial cancer; Indocyanin green; Sentinel lymph node

The authors declare that they have no conflicts of interest.

Corresponding author: Mikel Gorostidi, MD, Department of Obstetrics and Gynecology, Hospital Universitario Donostia, P. Beguiristain s/n, 20014 San Sebastián, Spain.

E-mail: [mgorostidi@sego.es](mailto:mgorostidi@sego.es)

Submitted December 4, 2017. Accepted for publication February 24, 2018.

Available at [www.sciencedirect.com](http://www.sciencedirect.com) and [www.jmig.org](http://www.jmig.org)

1553-4650/\$ — see front matter © 2018 AAGL. All rights reserved.

<https://doi.org/10.1016/j.jmig.2018.02.016>



## References

1. Colombo N, Creutzberg C, Amant F, et al. ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2016;27:16–41.
2. Ruiz R, Gorostidi M. Sentinel node biopsy in endometrial cancer with dual cervical and fundal ICG injection. *Int J Gynecol Cancer.* 2018;28:139–144.
3. Smith AJB, Fader AN, Tanner EJ. Sentinel lymph node assessment in endometrial cancer: a systematic review and meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol.* 2017;216:459–476.
4. Geppert B, Lönnerfors 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;145:256–261.
5. Gorostidi M, Ruiz R. Sentinel-lymph-node mapping in endometrial cancer. *Lancet Oncol.* 2017;18:e235.

## Supplementary Data

Supplementary data related to this article can be found at <https://doi.org/10.1016/j.jmig.2018.02.016>.



Maximizing sentinel node detection in endometrial cancer with dual cervical and transcervical fundal ICG injection: 5-year single center prospective study.

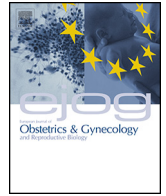
Ruben Ruiz, Mikel Gorostidi, Ibon Jaunarena, Paloma Cobas, Arantxa Lekuona

European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology. 2021 Jun; 261:59-64. doi: 10.1016/j.ejogrb.2021.04.015. Epub 2021 Apr 15.



Contents lists available at ScienceDirect

# European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology

journal homepage: [www.elsevier.com/locate/ejogrb](http://www.elsevier.com/locate/ejogrb)

Full length article

## Maximizing sentinel node detection in endometrial cancer with dual cervical and transcervical fundal indocyanine green injection: 5-year single-center prospective study

Ruben Ruiz<sup>a,1</sup>, Mikel Gorostidi<sup>a,b,1,\*</sup>, Ibon Jaunarena<sup>a,b</sup>, Paloma Cobas<sup>a</sup>, Arantxa Lekuona<sup>a</sup><sup>a</sup> Hospital Universitario Donostia, San Sebastián, Spain<sup>b</sup> BIODONOSTIA Health Research Institute, San Sebastián, Spain

## ARTICLE INFO

## Article history:

Received 6 February 2021  
 Received in revised form 27 March 2021  
 Accepted 12 April 2021  
 Available online xxx

## Keywords:

Sentinel node  
 Endometrial cancer  
 Indocyanine green  
 Lymphadenectomy

## ABSTRACT

**Objective:** The aim of this study was to describe our latest results using dual cervical and fundal indocyanine green injection for detection of sentinel lymph node (SLN) in endometrial cancer.

**Methods:** A prospective observational study was conducted between 26 June 2014 and 31 December 2019 with 278 patients that underwent laparoscopic surgery for endometrial cancer at our institution. In all cases, we performed SLN biopsy with dual cervical and fundal indocyanine green injection. All SLNs were processed with an ultrastaging technique. A total of 128 patients also underwent total pelvic and paraaortic lymphadenectomy.

**Results:** The detection rates were as follows: 93.5 % (260/278) overall for SLNs; 90.7 % (252/278) overall for pelvic SLNs; 68.0 % (189/278) for bilateral SLNs; 66.9 % (186/278) for paraaortic SLNs, and 2.9 % (8/278) for isolated paraaortic SLNs. We found macroscopic lymph node metastasis in 26 patients (10.0 %) and microdisease in lymph nodes in another 48 patients, raising the overall rate of lymph node involvement to 16.2 %. There was one false negative (negative SLN biopsy but positive lymphadenectomy). Applying the SLN algorithm, the sensitivity of detection was 97.9 % (95 % CI 89.1–99.6), specificity 100 % (95 % CI 98.2–100), negative predictive value 99.5 % (95 % CI 97.4–99.9), and positive predictive value 100 % (95 % CI 92.4–100).

**Conclusions:** Dual sentinel node injection is a feasible technique that achieves adequate detection rates. Additionally, this technique allows a high rate of aortic detection, identifying a non-negligible percentage of isolated aortic metastases. Aortic metastases in endometrial cancer are possible and we should not give up actively looking for them.

© 2021 Published by Elsevier B.V.

## Introduction

Endometrial cancer is the most common gynecological cancer in developed countries [1]. Most cases are diagnosed in early stages (80 % in stage I), with an overall 5-year survival rate of over 95 %. Lymph node involvement in endometrial cancer is the most important prognostic factor and helps us to decide on adjuvant treatment. The overall risk of lymph node involvement in this type of cancer is relatively low, being 0.8–3.9 % for low-risk tumors and higher than 15.4 % for high- and intermediate-risk tumors [2] as

defined by European Society for Medical Oncology - European Society of Gynaecological Oncology - European Society of Radiology and Oncology (ESMO-ESGO-ESTRO) risk criteria [3].

Despite these efforts to determine which patients should undergo lymphadenectomy, we know that a few patients classified as low risk will have nodal involvement and that a considerable number of patients in the high-risk group will have no nodal disease. To overcome this problem, in recent years, SLN biopsy in endometrial cancer has been developed as a suitable alternative with an advantage over systematic lymphadenectomy for patients with risk factors, namely, a higher rate of detection of nodal disease thanks to the ultrastaging of the sentinel node with less morbidity [4]. Treatment protocols for endometrial cancer including SLN biopsy have been defined by the scientific societies [5].

These algorithms have a weak point: the assessment of the nodal status of the aortic area [6]. The reason for this is that the algorithms are based on cervical tracer injection, an approach that

\* Corresponding author at: Departamento de Obstetricia y Ginecología, Hospital Universitario Donostia, P. Beguiristain s/n, 20014, San Sebastián, Spain.

E-mail address: [mgorostidi@sego.es](mailto:mgorostidi@sego.es) (M. Gorostidi).

<sup>1</sup> These authors are co-first authors, as they contributed equally to the manuscript.

fails to identify a significant number of aortic sentinel nodes. The authors who support their use claim that isolated aortic metastasis is very unlikely and therefore the risk of missing disease is negligible.

It has been reported that the aortic SLN detection rate is higher when the tracer injection is in the uterine body. The aim of this study was to assess the pelvic and paraaortic SLN detection rate and location by injecting indocyanine green intracervically and transcervically in the fundal myometrium and determine the rates of isolated aortic SLN detection and isolated aortic metastasis in women with operable endometrial cancer.

## Material and Methods

In April 2014, Donostia University Hospital Ethics Committee approved a prospective interventional clinical trial (RRS-ECG-2014) entitled "Evaluation of sentinel lymph node biopsy for management of endometrial adenocarcinoma". Between 26 June 2014 and 31 December 2019, 278 patients underwent laparoscopic surgery for endometrial cancer at our hospital. All patients gave written consent for SLN biopsy.

In addition to pelvic and paraaortic SLN detection rate and location, other primary outcomes were negative predictive value, sensitivity, specificity, and false-negative rate of the procedure. We also analyzed detection failures corrected by the SLN algorithm.

All patients undergoing laparoscopic surgery for biopsy-confirmed endometrial cancer were invited to join the study. Patients were considered eligible if they had early-stage (I-II) endometrial cancer based on imaging tests, underwent surgical intervention and agreed to participate in the study.

In a previous publication, we described the technique and exclusion criteria [7]. The preoperative workup included magnetic resonance imaging (MRI) for evaluation of the depth of myometrial invasion as well as for standard preoperative assessment. Patients were divided into two groups according to preoperative MRI and biopsy results. Low-risk patients, with histological grade G1–2 endometrioid disease and myometrial invasion of less than 50 % as assessed with MRI, underwent SLN biopsy of the pelvic and paraaortic area, followed by hysterectomy and bilateral salpingo-oophorectomy with intraoperative frozen section analysis (International Federation of Gynecology and Obstetrics [FIGO] stage IA G1–2). Patients classified as high risk (European Society Medical Oncology [8] intermediate [FIGO stage IAG3 & IB G1–2] or high risk [FIGO stage IBG3 or higher and type II endometrial cancer]) also underwent SLN biopsy of the pelvic and paraaortic area, but in these cases, this was followed by full pelvic and paraaortic lymphadenectomy as well as hysterectomy and bilateral salpingo-oophorectomy. In cases of type II histology, omentectomy and peritoneal biopsies were also performed.

The data have been analyzed with Stata 15 statistical software, calculating means and standard deviations, or medians and 25th–75th percentile interquartile ranges (IQRs) for quantitative variables and proportions for categorical variables. Means were compared using Student's *t* tests and proportions using two-tailed Chi [2] tests. The significance level was set at  $p < 0.05$ . A diagnostic test was also performed using lymphadenectomy as the gold standard.

## Results

A total of 278 patients were included and divided into two groups: 150 low-risk and 128 high-risk patients. The demographic characteristics of the population and the distribution of the variables studied are summarized in Table 1.

SLN was detected in 260 patients, representing an overall detection rate of 93.5 %. The aortic, pelvic and bilateral pelvic

**Table 1**

Characteristics of the population. Data are presented as a mean (+/-SD) for continuous variables and a percentage for categorical variables. All cases with type II histology were considered grade G3 in the table. FIGO: International Federation of Gynecology and Obstetrics.

	Mean or %	Standard Deviation (SD)
Age	63.2 years	10.5
Body mass index	28.4 kg/m <sup>2</sup>	5.8
Length of hospital stay	2.3 days	1.6
Uterus weight	128.3 g	81
Tumor size	32.6 mm	15.4
Tumor grade		
G1	50 %	
G2	26.6 %	
G3	23.4 %	
Lymphovascular space invasion	23 %	
Myometrial Invasion		
No invasion	8.7 %	
< 50 %	63.5 %	
≥ 50 %	27.8 %	
Preoperative risk		
Low risk	54 %	
High risk	46 %	
Lymphadenectomy node count		
Pelvic	15.1	6.5
Aortic	14.4	6.3
FIGO stage		
IA	88.9 %	
IB	2.5 %	
II	8.6 %	
Histology		
Endometrial cancer	85.6 %	
Serous cancer	8.6 %	
Carcinosarcoma	1.8 %	
Clear cell carcinoma	1.8 %	
Mixed	2.6 %	

detection rates were 66.9 %, 90.7 % and 68.0 % respectively (Table 2). There were no significant differences in detection rates between the two risk groups (two-tailed Chi<sup>2</sup> test).

Neither overall detection rates ( $p = 0.423$ ) nor detection rates for pelvic ( $p = 0.286$ ) or bilateral pelvic ( $p = 0.072$ ) SLNs were influenced by BMI. On the other hand, the aortic detection rate did vary significantly with BMI (Student's *t*  $p = 0.009$ ). A logistic regression model was built for aortic detection including BMI, surgeon, approach (transperitoneal vs extraperitoneal), histological type and patient age, both BMI and age being found to be significant when adjusting for the other variables.

A median of one aortic node (IQR: 0–1) and two pelvic nodes (IQR: 2–3) were removed, with SLNs being detected in pelvic and aortic nodes in 64.0 % of cases, only pelvic in 26.3 % and only aortic in 2.9 %. We detected positive SLNs in 45 patients; both pelvic and aortic SLNs were positive in 8 cases; while only pelvic SLNs were positive in 26 and only aortic SLNs were positive in 11, these 11 cases representing 4.0 % of the sample and 24.5 % of the total number of patients with positive nodes. In this last group, namely, those with negative pelvic SLNs and isolated positive aortic SLN metastases, the pelvic SLN was detected in both hemipelvis in seven patients. The highest rate of isolated aortic metastases occurred in patients with high-risk tumors, although there were also cases in patients with low-risk tumors (Table 3).

A total of 1131 SLNs were excised, 712 from the pelvic area and 419 from the aorta; 74 of those from the aorta were positive, with 26 cases of macrometastasis and 48 of low-volume disease (21 micrometastasis and 27 isolated tumor cells), the rate of detection of lymph node metastasis increasing 2.84-fold (Table S1). The locations of all the SLNs and those found to be positive are shown in Fig. 1.

There were five cases of patients with lymph node metastases and no positive SLN. In two, no SLNs were detected. One case was a

**Table 2**  
Detection rates overall and in low- and high-risk groups.

Detection Rate	Endometrial Cancer	Low Risk	High Risk	Low vs High risk (two-tailed Chi <sup>2</sup> test)
Global	93.5 %	93.3 %	93.8 %	p = 0.721
Aortic	66.9 %	64.0 %	70.3 %	p = 0.390
Pelvic	90.7 %	91.3 %	89.8 %	p = 0.658
Pelvic bilateral	68.0 %	70.7 %	64.8 %	p = 0.300

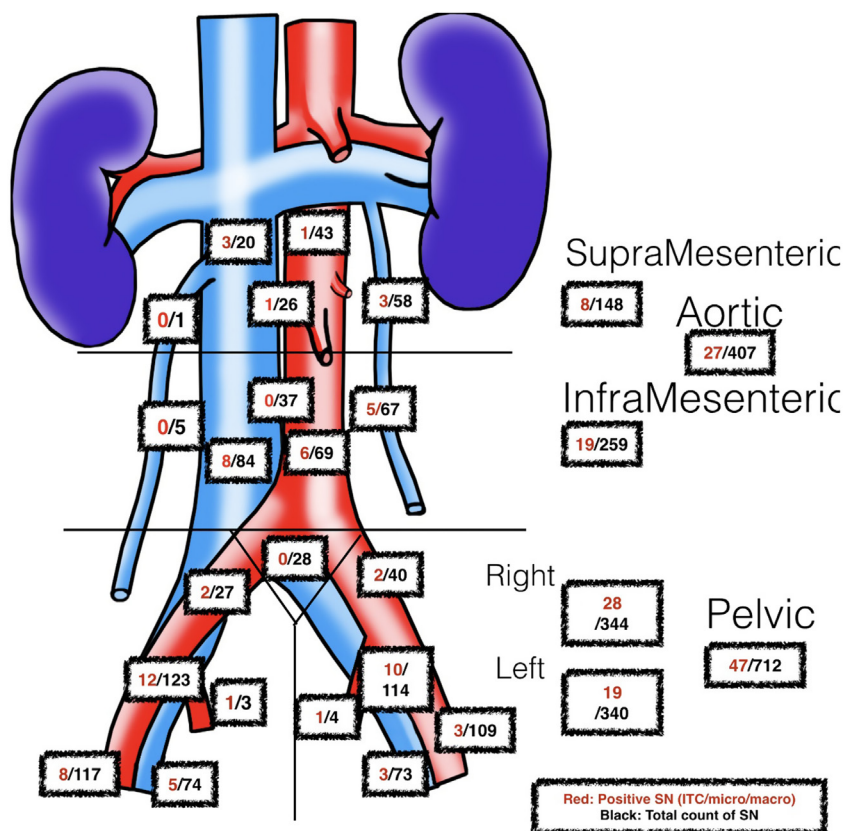
**Table 3**  
Isolated and joint metastases in the pelvic and aortic areas: number and percentage of positive cases with respect to all patients and to all positive cases.

Lymph Node Involvement	n	%	% of positive
All tumors			
Isolated aortic metastasis	11	4.0 %	24.5 %
Isolated pelvic metastasis	26	9.4%	57.8 %
Isolated pelvic & aortic metastasis	8	2.9 %	17.8 %
<b>ALL CASES OF LYMPH NODE METASTASIS</b>	<b>45</b>	<b>16.2 %</b>	<b>100 %</b>
Low risk			
Isolated aortic metastasis	3	2%	27.3 %
Isolated pelvic metastasis	6	4%	54.6 %
Isolated pelvic & aortic metastasis	2	1.3%	18.1 %
<b>ALL CASES OF LYMPH NODE METASTASIS</b>	<b>11</b>	<b>7.3 %</b>	<b>100 %</b>
High risk			
Isolated aortic metastasis	8	6.3%	23.5 %
Isolated pelvic metastasis	20	15.6%	58.8 %
Isolated pelvic & aortic metastasis	6	4.7%	17.7 %
<b>ALL CASES OF LYMPH NODE METASTASIS</b>	<b>34</b>	<b>26.7 %</b>	<b>100 %</b>

low-risk patient with negative SLN but whose selective biopsy of a pathological non-sentinel node following the Memorial Sloan Kettering Cancer Center (MSKCC) SLN algorithm was found to be positive in the frozen-section intraoperative study. One case was a

patient with a negative SLN but the selective biopsy of a node considered suspicious on computed tomography (CT) was found to be positive in deferred histology. Just one was a real false negative, corresponding to a patient with a 4.5-cm endometrioid endometrial tumor at FIGO stage IA and lymph vascular invasion (+) with two positive precaval nodes located above the inferior mesenteric artery, where there was bilateral pelvic and aortic sentinel node detection.

From the initial sample of 278 patients, 18 were excluded due to the lack of sentinel node detection, of which 2 had stage IIIC disease diagnosed in the lymphadenectomy performed. Among the 260 cases in which there was detection, 3 patients had a positive node that was not sentinel, but following the National Comprehensive Cancer Network (NCCN) guidelines and the SLN algorithm [9,10], 2 of these patients were diagnosed intraoperatively, both for presenting a clinically suspicious node, one of them having also raised suspicion in the preoperative MRI imaging study. The only true false negative in our series corresponds to a patient deemed SLN negative in conventional histology and ultrastaging but found to have two isolated aortic metastases (2/18 aortic nodes and 0/13 pelvic nodes). This resulted in only 1 false negative (2.1 %, 95 % CI 0.4–10.9 %), yielding a sensitivity of 97.9 % (95 % CI 89.1–99.6), specificity of 100 % (95 % CI 98.2–100), negative predictive value of



**Fig. 1.** Location of all detected SLNs (Sentinel Lymph Nodes) in black and positive SLNs in red (For interpretation of the references to colour in this figure legend, the reader is referred to the web version of this article).

99.5 % (95 % CI 97.4–99.9), and positive predictive value of 100 % (95 % CI 92.4–100).

## Discussion

Dual tracer injection allows a significantly higher detection rate in the aortic area than with cervical injection, suggesting that it may be a suitable alternative to exclusive cervical injection if we want to standardize SLN biopsy. The overall detection rate was 93.5 %, similar in both low- and high-risk cases. We found a significant difference adjusting for BMI in aortic detection rate, obesity negatively influencing aortic detection with indocyanine green.

One of the main issues in endometrial cancer SLN biopsy is the injection site of the tracer. It is known that the uterus is a central organ with complex lymphatic drainage [16]. When using cervical injections (the system most widely used at present), aortic detection rates are low [11], although they improve somewhat thanks to the use of indocyanine green as a tracer [12] and with the deep injection of indocyanine green into the cervix, reaching as high as 17 % [13]. Notably, in our series, we have obtained an aortic detection rate of 66.9 %.

Injection into the uterine corpus by hysteroscopy has demonstrated higher aortic detection rates compared to cervical injection, but worse detection rates overall. There is evidence to select the uterine cervix as the best location for tracer injection [14]. However, our approach has two fundamental differences: on the one hand, it provides greater simplicity and external validity of transcervical fundal injection, and on the other hand, it adds its virtues, without renouncing the excellent detection rate with cervical injection.

When we designed our study in 2014 and proposed dual tracer injection, we sought to combine the advantages of cervical injection (high detection rate, simplicity and reproducibility) with that of fundal injection (higher aortic detection rate). Our injection technique, previously described [3], is simple and reproducible. Fundal injection is performed with a long needle that is inserted, protected in a sheath, through the cervix. It can be easily visualized how the injected indocyanine green spreads throughout the fundus immediately after injection. Subsequently, we perform cervical injection, both superficial and deep, at 3 and 9 o'clock. We believe that this allows us to thoroughly map the organ.

We do not know what detection rates (pelvic and aortic) we would have obtained with uterine fundus injection alone. In our study, we classified the locations of every SLN biopsied into 10 zones in the aortic area and 11 in the pelvic area. We have found 6.6 % of aortic SLNs and 6.6 % of pelvic SLNs to be positive. Nodal disease in endometrial cancer is rare; but it does occur in both the aortic and pelvic areas and it does not seem reasonable to rule out searching in a potential area of nodal involvement by choosing a

tracer injection site (the cervix) that is not suitable for assessing that area (the aortic area). The search for SLN in the aortic area complicates the surgical procedure but achieves a decrease in the false-negative rate, which is essential for the adoption of SLN as an alternative to lymphadenectomy.

In our series, we found that 7 of the 11 isolated aortic metastases were in precisely the patients in whom bilateral pelvic detection had been adequate. Failure to search for SLN in the aortic area would have led to an unacceptable false-negative rate of 25 % (95 % CI 14.9–38.8 %) in our series.

In our ultrastaging series, we found 16.2 % of the patients with lymph node involvement, only 4.0 % of the whole population had isolated aortic metastasis, a figure consistent with the isolated aortic involvement rate of less than 5% published in the literature [15]. The reality is that the percentage of aortic metastases in relation to total endometrial cancer patients is low; but it is not that low in relation to the overall percentage of patients with lymph node-positive metastases. The key is what we use as the denominator: the total number of patients, most of them without lymph node involvement, or the total number of patients who actually have lymph node involvement. Up to one in four metastases were found in the aortic area in isolation. Although two patients presented macroscopically suspicious adenopathies, which could have been diagnosed by performing an aortic lymphadenectomy in clinically suspicious cases, the other nine cases would have been missed.

Other authors have described that 30 % of isolated aortic metastases discovered in aortic lymphadenectomies are not truly aortic metastases [16]. But at the same time, no authors have reported whether low-volume metastases are found in the aortic area by ultrastaging in patients with negative pelvic lymphadenectomies. A positive association has also been described between pelvic isolated tumor cells, positive nodes and positive non-sentinel and aortic metastases [17]. In our case, the definition of isolated aortic metastases excludes the presence of isolated tumor cells in any sentinel pelvic nodes, though not in the non-sentinel pelvic nodes, which we are in no way able to ultrastage in our setting.

The isolated aortic SLN detection rate in our series is 2.9 %. This figure is rarely reflected in the scientific literature. It is consistent with that reflected by the few authors who make an effort to detect aortic sentinel nodes and report them [18]. Precise knowledge of nodal involvement in the aortic area requires studies with systematic lymphadenectomies that remove a large number of nodes [19]. We believe, based on these studies, other recent literature and our experience, that the number of lymph nodes involved in the aortic area is higher than traditionally reported. In our series, the number of nodes obtained in aortic lymphadenectomy was 14.4 (SD 6.3) and 15.1 (SD 6.5) in pelvic lymphadenectomy (Table 4).

**Table 4**

Number and percentage, as well as median and ranges. MSKCC: Memorial Sloan Kattering Cancer Center.

	N	Years	N(+)	Isolated aortic metastasis (% of total)	Isolated aortic metastasis (% of positive nodes)	N(+) pelvis	N(+) aorta	Pelvic nodes (median number)	Aortic nodes (median number)
Hoekstra et al. [28]	1487	1979–2005	85 (6.9 %)	0.5 %	7 (8.23 %)	54	24	9 (0–30)	2 (0–12)
MSKCC [29]	1942/847	1993/2008	125 (14.7 %)	1.6 %	12 (9.6 %)	113		16 (1–80)	5 (1–32)
Mariani et al [30]	566/337ç792	1984/93	54	2.2 %	5 (9.25 %)	49	14	16 (1–55)	6 (1–43)
Creasman et al[[31]]	621	1977/1983	70 (11 %)	2.1 %	12 (17 %)	36	22		
McMeekin et al. [32]	607	1989/1988	47 (7.7 %)	1.4 %	8 (17 %)	20	19	16 (2–35)	7 (0–18)
LAP2 [33]	2616/971	1996/2005	65 (6.7 %)	2.3 %	12 (18.5 %)	31	19	18 (2–24)	7 (4–11)
Martinelli et al. [18]	202	2005/2017	22 (12.3 %)*	3.1 %	6 (27.5 %)*	16*	11*		
Hospital DONOSTIA	279	2014–2019	45 (16.2 %)*	3.96 %	11 (24.5 %)*	34*	19*	14 (5–44)	13 (2–33)

\* After ultrastaging and including low-volume disease.

We have had 48 cases of LVD (Low Volume Disease) and 21 cases of micrometastases in our series (table S1), performing no treatment in cases of isolated tumor cells (ITCs) and offering adjuvant treatment in cases of micrometastases as stage IIIC, based on the published worse prognosis of these cases [20,21]. However, the prognostic value of these cases and their adjuvant treatment still needs more research.

The sentinel lymph node technique has definitely made its way into the treatment of endometrial cancer, and is currently a valid alternative to lymphadenectomy for lymph node assessment based on prospective studies with level 3 evidence [22–25], although the data on survival are still immature and mostly retrospective, suggesting that there is no difference between the two approaches, and that completing a back-up lymphadenectomy in positive cases does not improve survival either [26,27].

One of the strengths of our study is that we have collected data prospectively with the same protocol, injection sites and tracer for 5 years. In addition, it is the most extensive study published to date with this system of injection and active search for aortic sentinel nodes. The main limitation of our study lies in the small number of patients with nodal involvement characteristic of endometrial cancer. Further, it has not been feasible to design a randomized study with two different injection techniques that would have given us the detection rates of the two approaches separately.

It is unquestionable that we increase the detection of lymph node metastases by using the SLN technique and ultrastaging. With our work, we want to encourage the scientific community to consider also injecting tracer in the uterine fundus (as well as cervically) and searching for SLNs in the aortic area. Our data show that it is feasible to find the SLN in the aortic area and that the rate of lymph node metastasis there is comparable to that in the pelvic area.

## Conclusion

Dual sentinel node injection in endometrial cancer is a feasible technique that achieves high detection rates, even in the aortic area. SLN biopsy implementation has allowed us to diagnose nodal involvement in 7.3 % of patients with tumors deemed low risk and has also considerably increased the rate of diagnosis in high-risk patients (up to 26 %). With injection of the tracer in the uterine fundus, we decreased the rate of cases without SLN biopsy performed in the aortic area and decreased the false-negative rate of the technique.

## Consent

IRB was obtained for this research and consent for publication.

## Transparency document

The [Transparency document](#) associated with this article can be found in the online version.

## CRedit authorship contribution statement

**Ruben Ruiz:** Conceptualization, Data curation, Writing - review & editing. **Mikel Gorostidi:** Conceptualization, Methodology, Formal analysis, Data curation, Writing - original draft, Writing - review & editing, Visualization. **Ibon Jaunarena:** Methodology, Data curation, Writing - review & editing, Visualization. **Paloma Cobas:** Supervision. **Arantxa Lekuona:** Resources, Supervision, Project administration.

## Declaration of Competing Interest

The authors declare no conflict of interest.

## Acknowledgements

We are grateful to the gynecological oncology unit and all women that have taken part in this research.

## Appendix A. Supplementary data

Supplementary material related to this article can be found, in the online version, at doi:<https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2021.04.015>.

## References

- [1] Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics. *CA Cancer J Clin* 2018;68(1):7–30. doi:<http://dx.doi.org/10.3322/caac.21442> [Internet]. 2018 Jan [cited 2019 Jan 21] Available from: .
- [2] Creasman WT, Ali S, Mutch DG, Zaino RJ, Powell MA, Mannel RS, et al. Surgical-pathological findings in type 1 and 2 endometrial cancer: an NRG Oncology/Gynecologic Oncology Group study on GOG-210 protocol. *Gynecol Oncol* 2017;145(3):519–25.
- [3] 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. *Radiother Oncol* 2015;117(3).
- [4] Bogani G, Murgia F, Ditto A, Raspagliesi F. Sentinel node mapping vs. Lymphadenectomy in endometrial cancer: a systematic review and meta-analysis. *Gynecol Oncol* 2019;153(June 3):676–83.
- [5] Concin N, Matias-Guiu X, Vergote I, Cibula D, Mirza MR, Marnitz S, et al. ESGO/ESTRO/ESP guidelines for the management of patients with endometrial carcinoma. *Int J Gynecol Cancer* [Internet] 2020;31(1). . Jan 1 [cited 2021 Jan 18] Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33397713/>.
- [6] Barlin JN, Khoury-Collado F, Kim CH, Leitao MM, 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* [Internet] 2012;125(June 3):531–5. . [cited 2019 Nov 16] Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0090825812001473>.
- [7] Ruiz R, Gorostidi M, Jaunarena I, Goiri C, Aguerre J, Lekuona A. Sentinel node biopsy in endometrial cancer with dual cervical and fundal indocyanine green injection. *Int J Gynecol Cancer* 2018.
- [8] Colombo N, Creutzberg C, Amant F, Bosse T, González-Martín A, Ledermann J, et al. ESMO–ESGO–ESTRO consensus conference on endometrial cancer. *Int J Gynecol Cancer* [Internet] 2016;26(January 1):2–30. . [cited 2019 Apr 1] Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26645990>.
- [9] Barlin JN, Khoury-Collado F, Kim CH, Leitao MM, 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* [Internet] 2012;125(June 3):531–5. . [cited 2019 Nov 16] Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0090825812001473>.
- [10] Cormier B, Rozenholc AT, Gottlieb W, Plante M, Giede C. Sentinel lymph node procedure in endometrial cancer: a systematic review and proposal for standardization of future research. *Gynecol Oncol* [Internet] 2015;138(August 2):478–85. . [cited 2019 Nov 16] Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0090825815300214>.
- [11] Bodurtha Smith AJ, Fader AN, Tanner EJ. Sentinel lymph node assessment in endometrial cancer: a systematic review and meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol* 2016 In Press.
- [12] Holloway RW, Ahmad S, Kendrick JE, Bigsby GE, Brudie LA, Ghurani GB, et al. A prospective cohort study comparing colorimetric and fluorescent imaging for sentinel lymph node mapping in endometrial cancer. *Ann Surg Oncol* [Internet] 2017;24(July 7):1972–9. . 1 [cited 2020 Apr 4] Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28265777>.
- [13] Cormier B, Rozenholc AT, Gottlieb 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:.
- [14] Ditto A, Casarin J, Pinelli C, Perrone AM, Scollo P, Martinelli F, et al. Hysteroscopic versus cervical injection for sentinel node detection in endometrial cancer: A multicenter prospective randomised controlled trial from the Multicenter Italian Trials in Ovarian cancer (MITO) study group. *Eur J Cancer* 2020;140(November):1–10.
- [15] Chiang A-J, Yu K-J, Chao K-C, Teng NNH. The incidence of isolated para-aortic nodal metastasis in completely staged endometrial cancer patients. *Gynecol Oncol* [Internet] 2011;121(April 1):122–5. . [cited 2020 Apr 4] Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21194737>.
- [16] Multinu F, Casarin J, Cappuccio S, Keeney GL, Glaser GE, Cliby WA, et al. Ultrastaging of negative pelvic lymph nodes to decrease the true prevalence of isolated paraaortic dissemination in endometrial cancer. *Gynecol Oncol* [Internet] 2019;154(July 1):60–4. . 1 [cited 2020 Dec 5] Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31126637/>.
- [17] Kennard JA, Stephens AJ, Ahmad S, Zhu X, Singh C, McKenzie ND, et al. Sentinel lymph nodes (SLN) in endometrial cancer: the relationship between primary tumor histology, SLN metastasis size, and non-sentinel node metastasis. *Gynecol Oncol* [Internet] 2019;154(July 1):53–9. . 1 [cited 2020 Dec 5] Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31027899/>.

- [18] Martinelli F, Ditto A, Signorelli M, Bogani G, Chiappa V, Lorusso D, et al. Sentinel node mapping in endometrial cancer following Hysteroscopic injection of tracers: a single center evaluation over 200 cases. *Gynecol Oncol* [Internet] 2017;146(September 3):525–30. . 1 [cited 2020 Apr 4] Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28625394>.
- [19] Odagiri T, Watari H, Kato T, Mitamura T, Hosaka M, Sudo S, et al. Distribution of lymph node metastasis sites in endometrial cancer undergoing systematic pelvic and para-aortic lymphadenectomy: a proposal of optimal lymphadenectomy for future clinical trials. *Ann Surg Oncol* [Internet] 2014;21(August 8):2755–61. . [cited 2020 Apr 11] Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24705578>.
- [20] Backes FJ, Felix AS, Plante M, Grégoire J, Sullivan SA, Rossi EC, et al. Sentinel lymph node (SLN) isolated tumor cells (ITCs) in otherwise stage I/II endometrioid endometrial cancer: to treat or not to treat? *Gynecol Oncol* 2021(March).
- [21] Bogani G, Mariani A, Paolini B, Ditto A, Raspagliesi F. Low-volume disease in endometrial cancer: the role of micrometastasis and isolated tumor cells [Internet]. *Gynecol Oncol* 2019;153:670–5. . [cited 2020 Nov 16]Academic Press Inc.Available from: <http://www.gynecologicconcology-online.net/article/S0090825819301374/fulltext>.
- [22] 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* [Internet] 2017;18(3):384–92. doi:[http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045\(17\)30068-2](http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045(17)30068-2) Available from:.
- [23] 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;146(August 2):234–9.
- [24] Persson J, Salehi S, Bollino M, Lönnerfors C, Falconer H, Geppert B. Pelvic Sentinel lymph node detection in High-Risk Endometrial Cancer (SHREC-trial)-the final step towards a paradigm shift in surgical staging. *Eur J Cancer* 2019;116(July):77–85.
- [25] Cusimano MC, Vicus D, Pulman K, Maganti M, Bernardini MQ, Bouchard-Fortier G, et al. Assessment of sentinel lymph node biopsy vs lymphadenectomy for intermediate- and high-grade endometrial Cancer staging. *JAMA Surg* 2021;156(February 2):157–64.
- [26] Bogani G, Casarin J, Leone Roberti Maggiore U, Ditto A, Pinelli C, Dell'acqua A, et al. Survival outcomes in endometrial cancer patients having lymphadenectomy, sentinel node mapping followed by lymphadenectomy and sentinel node mapping alone: long-term results of a propensity-matched analysis. *Gynecol Oncol* 2020;158(July 1):77–83.
- [27] Bogani G, Papadia A, Buda A, Casarin J, Di Donato V, Gasparri ML, et al. Sentinel node mapping vs. Sentinel node mapping plus back-up lymphadenectomy in high-risk endometrial cancer patients: results from a multi-institutional study. *Gynecol Oncol* 2021(January).
- [28] Hoekstra AV, Kim RJ, Small W, Rademaker AW, Helenowski IB, Singh DK, et al. FIGO stage IIIC endometrial carcinoma: prognostic factors and outcomes. *Gynecol Oncol* [Internet] 2009;114(August 2):273–8. . [cited 2020 Apr 5] Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19428094>.
- [29] Abu-Rustum NR, Gomez JD, Alektiar KM, Soslow RA, Hensley ML, Leitao MM, et al. The incidence of isolated paraaortic nodal metastasis in surgically staged endometrial cancer patients with negative pelvic lymph nodes. *Gynecol Oncol* 2009;115(November 2):236–8.
- [30] Mariani A, Webb MJ, Keeney GL, Podratz KC. Routes of lymphatic spread: a study of 112 consecutive patients with endometrial cancer. *Gynecol Oncol* [Internet] 2001;81(1):100–4. . [cited 2020 Sep 12] Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11277658/>.
- [31] 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;60(8 S):2035–41.
- [32] McMeekin DS, Lashbrook D, Gold M, Scribner DR, Kamelle S, Tillmanns TD, et al. Nodal distribution and its significance in FIGO stage IIIC endometrial cancer. *Gynecol Oncol* [Internet] 2001;82(August 2):375–9. . [cited 2020 Apr 5] Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11531298>.
- [33] 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;27(32):5331–6.

Impact of restaging lymphadenectomy after sentinel node biopsy on endometrial cancer.

Mikel Gorostidi, Ruben Ruiz, Cecilia Villalain, Ibon Jaunarena, Paloma Cobas, Arantxa Lekuona, Irene Diez-Itza.

European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology 257 (2021) 127–132





Contents lists available at ScienceDirect

# European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology

journal homepage: [www.elsevier.com/locate/ejogrb](http://www.elsevier.com/locate/ejogrb)

Full length article

## Impact of restaging lymphadenectomy after sentinel node biopsy on endometrial cancer



Mikel Gorostidi<sup>a,c,d,\*</sup>, Ruben Ruiz<sup>a</sup>, Cecilia Villalain<sup>b</sup>, Ibon Jaunarena<sup>a,c</sup>, Paloma Cobas<sup>a</sup>, Arantxa Lekuona<sup>a,c,d</sup>, Irene Diez-Itza<sup>a,c,d</sup>

<sup>a</sup> Hospital Universitario Donostia, San Sebastián, Spain<sup>b</sup> Hospital Universitario, 12 de Octubre, Madrid, Spain<sup>c</sup> Biodonostia Health Research Institute<sup>d</sup> Basque Country University

## ARTICLE INFO

## Article history:

Received 14 October 2020

Received in revised form 17 November 2020

Accepted 17 December 2020

Available online xxx

## Keywords:

Endometrial cancer

Laparoscopy

Sentinel lymphnode biopsy

Complications

Upstage

Upgrade

## ABSTRACT

**Introduction:** Approximately 10 % of patients with an intra-operative diagnosis of low-risk endometrial cancer (EC) will be upstaged after a definitive histological evaluation of hysterectomy and bilateral adnexectomy samples. This study aimed to explore the results associated with the performance of pelvic and para-aortic lymphadenectomy for restaging after upstaging/upgrading these patients, and to compare those who underwent sentinel lymph node biopsy (SNB) in the first procedure with those who did not.

**Materials and methods:** This retrospective cohort study included 27 patients diagnosed with low-risk EC (based on the criteria of the European Society of Medical Oncology/European Society of Gynecological Oncology/European Society for Radiotherapy and Oncology), who underwent surgical laparoscopic restaging due to upstaging based on the final histological result at Hospital Universitario Donostia from April 2013 to September 2018. Surgical and oncological results were compared between patients who underwent hysterectomy and double adnexectomy without any additional procedures (SNB-;  $n = 17$ ) and patients who also underwent pelvic&aortic sentinel node biopsies (SNB+;  $n = 10$ ). The main outcome evaluated in the study was intra-operative complications. Secondary outcomes were mean operative time, length of hospital stay, number of nodes obtained, progression-free survival (PFS) and overall survival (OS).

**Results:** The median duration of restaging surgery was 240 [interquartile range (IQR) 180–300] min in the SNB(–) group and 300 (IQR 247.5–330) min in the SNB(+) group; this difference was significant (one-sided Student's  $t$ -test,  $p = 0.0295$ ). With regard to intra-operative complications, there were 17.65 % and 40 % in the SNB(–) and SNB(+) groups, respectively, all of which were vascular; this difference was not significant. There were no significant difference in the length of hospital stay, number of pelvic nodes obtained, PFS or OS between the groups.

**Conclusion:** Women with EC who require lymph node restaging due to upstaging, and have previously undergone SNB, experience more surgical complications and a longer operative time. The authors advise against performing second restaging surgery in these patients.

© 2020 Elsevier B.V. All rights reserved.

## Introduction

Endometrial cancer (EC) is the most common gynaecological cancer in developed countries, with more than 65,000 new cases expected in 2020 in the USA [1]. Most cases are diagnosed at an early stage (80 % in Stage I), with an overall 5-year survival rate >95

%. The overall risk of nodal involvement in EC is low (approximately 10 %), ranging between 1 % for low-risk tumours to 10–30 % for intermediate- and high-risk tumours. This risk is first estimated pre-operatively, but is established definitively postoperatively. The most accepted criteria for the determination of risk are those of the European Society of Medical Oncology (ESMO)/European Society of Gynecological Oncology (ESGO)/European Society for Radiotherapy and Oncology (ESTRO), which evaluate myometrial invasion, histological grade and type, and lymphovascular infiltration [2].

Approximately 10 % of patients will be upstaged (i.e. changed to a higher risk ESMO/ESGO/ESTRO stratification) after the definitive

\* Corresponding author at: Departamento de Obstetricia y Ginecología, Hospital Universitario Donostia, P.Beguiristain s/n, 20014, San Sebastián, Spain.

E-mail address: [mgorostidi@sego.es](mailto:mgorostidi@sego.es) (M. Gorostidi).

histological evaluation of hysterectomy and bilateral adnexectomy samples [3,4]. This means that although they were pre-operatively categorized as low-risk tumours based on grade [5], tumour histology and myometrial invasion, postoperative diagnosis showed increased risk of lymph node involvement based on intratumoural heterogeneity, false-negative imaging test, or a false-negative result confirmed visually in the intra-operative frozen section [6]. Therefore, complete information on lymph node involvement and possible nodal metastasis will be lacking in these patients, and they will need to undergo further surgery to complete the lymph node evaluation. Traditionally, this meant evaluation of a surgical area that had not been operated on previously. However, since introduction of the sentinel lymph node biopsy (SNB) technique, this territory, although preserved, has been dissected, and a second surgical procedure in this area is more complex and arduous due to fibrosis and adhesions.

To the authors' knowledge, no studies to date have evaluated the results of this new situation. As such, this study aimed to explore the results associated with the performance of pelvic and para-aortic lymphadenectomy to restage patients who have been

upstaged/upgraded following postoperative histological evaluation, and to compare those who underwent SNB in the first procedure with those who did not.

## Materials and methods

This retrospective cohort study included 27 patients diagnosed with low-risk EC (ESMO/ESGO/ESTRO criteria) [2] who were upstaged based on the final definitive postoperative histological result at Hospital Universitario Donostia between April 2013 and September 2018.

All patients met the following inclusion criteria: (a) pre-operative endometrial biopsy performed by Cornier cannula or hysteroscopy compatible with type I G1/G2 EC; (b) pre-operative magnetic resonance imaging showing <50 % myometrial invasion; (c) myometrial invasion <50 % confirmed visually in the intra-operative frozen section; (d) upstaged to intermediate, high-intermediate or high risk according to ESMO/ESGO/ESTRO criteria [2] based on definitive postoperative diagnosis due to type II G3 differentiation,=>myometrial invasion or lymphovascular space

**Table 1**  
Characteristics of patients who did and did not undergo sentinel lymph node biopsy (SNB).

	SNB not performed n=17	SNB performed n=10	p-value
Age (years)	66.1 (7.68)	61.1 (10.4)	0.168
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	27.5 (5.77)	27.8 (5.9)	0.876
Previous abdominal surgery	10 (58.8)	4 (40)	0.440
Uterine weight (g)	105 (81)	142 (73)	0.292
Tumoural size (cm)	32.2 (11.5)	43.8 (11.8)	0.041
Final histology			
Endometrioid	14 (82.4)	7 (70)	0.861
Serous	3 (17.6)	2 (20)	
Clear cell	0 (0)	1 (10)	
Final tumoural grade			
1	8 (47.1)	1 (10)	0.210
2	5 (29.4)	4 (40)	
3	4 (23.5)	5 (50)	
Final myometrial invasion status			
No myometrial invasion	1 (5.9)	0 (0)	0.295
<50%	6 (35.3)	7 (70.0)	
≥50%	10 (58.8)	3 (30.0)	
Reason for upstaging			
G3	1 (5.9)	1 (10.0)	0.021
≥50%	9 (52.9)	0 (0)	
LVSI	3 (17.6)	2 (20.0)	
≥50% and LVSI	1 (5.9)	2 (20.0)	
LVSI and grade 3	0 (0)	1 (10.0)	
Ovarian involvement	0 (0)	1 (10.0)	
Type II histology	3 (17.6)	3 (30.0)	
Risk groups (10)			
Intermediate risk	9 (52.9)	0 (0)	0.015
High-intermediate risk	5 (29.4)	6 (60.0)	
High risk	3 (17.6)	4 (40.0)	
Surgery performed			
BSO + pelvic and extraperitoneal aortic lymphadenectomy	1 (5.9)	0 (0)	0.397
Pelvic and extraperitoneal aortic lymphadenectomy	12 (70.6)	5 (40)	
Pelvic and extraperitoneal aortic lymphadenectomy +omentectomy and biopsy	3 (17.7)	2 (20)	
Pelvic and transperitoneal aortic lymphadenectomy	1 (5.9)	3 (30)	
Stage			
IA	6 (35.3)	4 (40)	0.239
IB	10 (58.8)	3 (30)	
IIIA	1 (5.9)	1 (10)	
IIIC2	0 (0)	1 (10)	
IVB	0 (0)	1 (10)	

SNB, sentinel node biopsy; BMI, body mass index; BSO, bilateral salpingo-oophorectomy; LVSI, lymphovascular space invasion. Data presented as mean (standard deviation) or number and percentage.

invasion (LVSI) in the definitive postoperative histological report. The study was approved by the local institutional review board, and informed consent was not required given the retrospective nature of the study and the use of anonymized data.

The main outcome evaluated in this study was intra-operative complications, including type of complication. They were graded according to ClassIntra classification of intra-operative complications [7]. Secondary outcomes were mean operative time, length of hospital stay, number of nodes obtained, progression-free survival (PFS) and overall survival (OS). Surgical and oncological results were compared between patients who underwent hysterectomy and double adnexectomy during the first surgery without any additional procedures (SNB-;  $n = 17$ ) and those who also underwent pelvic and aortic SNB (SNB+;  $n = 10$ ). The SNB approach has been described previously [8], and involves dual, superficial and deep cervical injection and transcervical fundal injection of indocyanine green with subsequent localization of the sentinel lymph node at pelvic and aortic level by transperitoneal dissection of the para-aortic and precaval space.

The Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) statement was followed for reporting the results. Data were obtained through electronic medical records and collected in a database with dissociated data designed for this purpose. The results were analysed using STATA 15 (Stata Corp., College Station, TX, USA). Continuous variables are expressed as mean (standard deviation) or median [interquartile range (IQR)] when non-normally distributed. Categorical variables are expressed as percentages. Univariate comparisons were performed using  $t$ -test or Mann-Whitney  $U$ -test for continuous variables, and Chi-squared test or Fisher's exact test for categorical variables. Kaplan-Meier curves and log-rank tests were performed to establish differences in variables with a time function. Two-sided  $p < 0.05$  was considered to indicate statistical significance.

## Results

Twenty-seven patients underwent surgical restaging by pelvic and para-aortic lymphadenectomy: 17 (63 %) without prior SNB and 10/27 (37 %) with prior pelvic and aortic SNB.

The main demographic and baseline characteristics of the study population are summarized in Table 1. There were no significant differences between groups regarding age, body mass index, uterine weight or histological type. There was a non-significant

trend towards more patients with upstaging due to myometrial invasion in the SNB(-) group (52.9 % vs 0 %;  $p = 0.15$ ), which resulted in more patients in the intermediate-risk group. Tumour size was also 11.6 mm larger ( $p = 0.04$ ) in the SNB(+) group.

Surgical and hospitalization data are presented in Table 2. The median duration of restaging surgery was 240 (IQR 180–300) min in the SNB(-) group and 300 (IQR 247.5–330) min in the SNB(+) group; this difference was significant (one-sided Student's  $t$ -test;  $p = 0.0295$ ), as shown in Fig. 1. One SNB(+) case was excluded from this analysis because aortic lymphadenectomy alone was performed, and pelvic lymphadenectomy was disregarded due to high risk of bleeding. In addition, omentectomy and biopsies were performed in two patients in the SNB(+) group and three patients in the SNB(-) group; one patient also underwent double adnexectomy.

The median length of hospital stay was 2 (IQR 2–3) days and 2 (IQR 1–2) days in the SNB(-) and SNB(+) groups, respectively; this difference was not significant.

Twelve (IQR 8–13) and nine (IQR 5–11) pelvic nodes were obtained for the SNB(-) and SNB(+) groups, respectively; this difference was not significant ( $p = 0.084$ ). Ten (IQR 8–14) and 11.5 (IQR 8–13) aortic nodes were obtained for the SNB(-) and SNB(+) groups, respectively; this difference was not significant ( $p = 0.912$ ).

There was only one case of isolated aortic node involvement on lymphadenectomy, with 4/11 positive nodes in the SNB(+) group; this patient had been diagnosed with macrometastasis in the aortic SNB performed during the first surgery.

With regard to intra-operative complications, there were 3/17 (17.65 %) in the SNB(-) group and 4/10 (40 %) in the SNB(+) group, all of which were vascular (ClassIntra grade III); this difference was not significant (Fisher's exact test,  $p = 0.365$ ). The only conversion, due to vascular lesion in the left pararenal area, to laparotomic surgery was in the SNB(+) group. There was no need for re-intervention in either group.

Subjective difficulty reported in the surgical report was also evaluated. In the SNB(+) group, surgery was classed as very difficult in two cases (20 %), difficult in four cases (40 %), and no special mention was reported in another four cases (40 %). In the SNB(-) group, there was no mention of greater difficulty in the surgical report ( $p = 0.011$ ).

The final pathological result of lymphadenectomy did not change the course of treatment in any of the patients in the SNB(+) group. In the SNB(-) group, verification of the absence of disease

**Table 2**  
Surgical and peri-operative data.

	SNB not performed $n = 17$	SNB performed $n = 10$	$p$ -value
Length of surgery (min)	240 (180–300)	300 (247.5–330)	0.03
Length of hospital stay (days)	2 (2–3)	2 (1–2)	0.298
Pelvic lymph count	12 (8–13)	10 (8–11)	0.084
Aortic lymph count	11.6 (6)	12.2 (4.3)	0.912
Complications	3 (17.7)	4 (44.4)	0.159
Conversions	0 (0)	1 (11.1)	NA
Surgical difficulty			
Difficult	0	2	
Very difficult	0	4	0.011
Difficulty not reported	10	4	
Days until start of of adjuvant treatment	49 (42–56)	47 (42–56)	0.544
Adjuvant treatment			
No treatment	1	1	
Brachytherapy	12	1	0.001
Brachytherapy + EBRT	0	4	
Chemo-EBRT	4	4	

EBRT, external-beam radiotherapy; NA, not applicable.

Data presented as median (interquartile range) and  $n$  (%).



Fig. 1. Length of surgery in patients who did and did not undergo sentinel node biopsy (SNB).

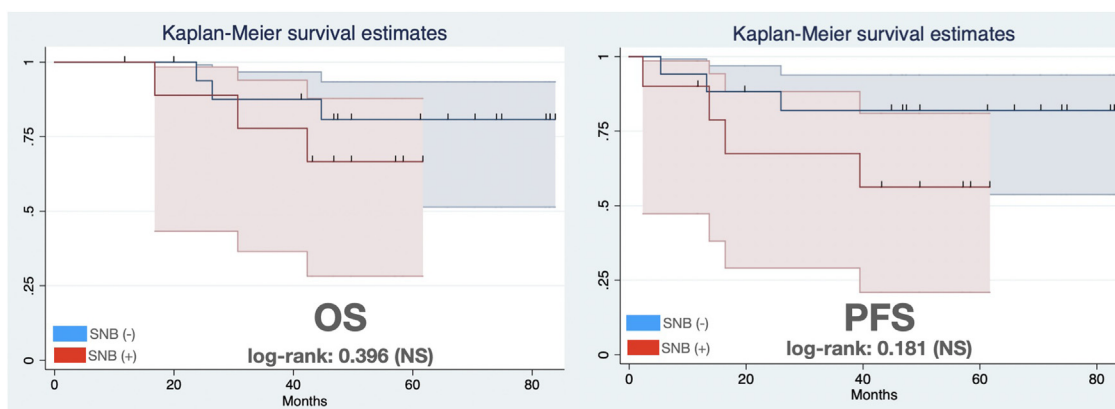


Fig. 2. Overall survival (OS) and progression-free survival (PFS) in patients who did and did not undergo sentinel node biopsy [SNB(+) and SNB(-), respectively]. NS, not significant.

on lymphadenectomy made it possible to avoid external-beam radiotherapy (EBRT) in 10 intermediate-risk patients and three high-intermediate-risk patients. There was no significant difference in treatment delay [SNB(-) 49 vs SNB(+) 47 days;  $p = 0.544$ ].

The subsequent evolution of the patients did not differ between the groups. There were three and four relapses in the SNB(-) and (+) groups, respectively, and there were three deaths in each group. PFS and OS were the same in both groups, with log rank of 0.181 and 0.396, respectively (Fig. 2).

### Discussion

Nodal restaging surgery following postoperative diagnosis of intermediate, high-intermediate and high-risk features has a significantly longer duration if SNB has been performed previously in patients with supposedly low-risk EC.

In low-risk tumours, SNB enables the detection of previously unsuspected lymph node disease [8] that could be responsible for future relapses in this group of patients. According to the authors'

latest data, this occurs in 7.33 % of low-risk cases (11/150) with a detection rate of 93.17 % (unpublished), although only three cases were macrometastases, and most were low-volume disease.

Some authors advocate full nodal staging after a risk upgrade (common practice in Europe but not in the USA) as the finding of nodal metastases in these patients could lead to a change in treatment, or the absence of this information could lead to administration of EBRT. Studies have demonstrated the superiority of the sentinel node [9], but standard adoption of this procedure into clinical practice is still under research. In high-intermediate-risk patients with LVSI(+) and patients with high-risk FIGO IB G3 tumours without lymph node staging, it is advisable to administer EBRT (level of evidence IIIB) [10]. If one considers that the information from the sentinel node is sufficient, if not superior, EBRT could be avoided in these patients, but the sentinel node technique is pending validation. FIGO staging will be changed if it is positive. The prognosis of patients with sentinel node micrometastasis is comparable with that for patients with macrometastasis, and data published to date recommend treatment, except in cases

of isolated tumour cells which should be treated on the basis of uterine factors [11]. However, performing nodal restaging in patients with prior SNB presents great difficulties. In the authors' opinion, its value is limited given that adjuvant treatment was not modified in any of their cases, and the procedure is not exempt from associated morbidity.

The duration of surgery was 1 h longer in SNB(+) patients, which can be explained by retroperitoneal fibrosis generated after opening the para-aortic and pelvic areas. In both groups, the duration of surgery was increased despite the use of advanced sealing devices. Second surgeries often require some type of adhesiolysis, and peritoneal grommets in the retroperitoneal access to the aortic area were caused on several occasions, which increased surgical time. However, fibrosis and adhesions in the SNB(+) group were much more pronounced. Furthermore, the surgical report recorded the surgery as difficult in 6/10 patients in the SNB(+) group. It is not only the increase in morbidity associated with the duration of surgery that is of concern. All of the intra-operative complications that occurred were vascular, at the level of the iliac vein, vena cava, renal vein and inferior mesenteric artery. The percentage of vascular complications was very high in both groups, although all cases underwent second restaging surgery, and it was precisely the observation of this increase in surgical difficulty in these patients that motivated the authors to undertake this research. This was greater in the SNB(+) group, so special consideration is needed when indicating and performing lymph node restaging. It should be noted that the percentage of complications in the SNB(+) group was almost three times higher compared with the SNB(−) group (40 % vs 17.65 %), although it did not reach significance, most likely due to the low number of patients in the series. One vascular complication in this group also required conversion to laparotomy. No differences in length of hospital stay, number of lymph nodes removed or delay in starting adjuvant treatment were observed, although their detection would have been very difficult given the relatively small sample size.

The number of nodes obtained in the SNB(+) group was lower, although not significantly, compared with the SNB(−) group, probably due to the low number of cases studied without sufficient power to find these differences. The number of lymph nodes obtained ultimately depends on the skill of the surgeon and pathologist. Nevertheless, in this case, the authors believe that the number of nodes was influenced negatively by fibrosis and adhesions in the area.

Lymph node restaging did not lead to any changes in subsequent treatment in this study. There was only one case of nodal positivity, which occurred at the isolated para-aortic level in a patient with serous carcinoma already indicated for adjuvant chemotherapy. Therefore, staging did not change the indication for adjuvant treatment. The information regarding absence of disease at nodal level did make it possible to avoid EBRT in cases of high-intermediate risk.

It is extremely rare (0.6 %) to find nodal disease in non-sentinel nodes when an SNB study has been negative [12]. The possibility of finding nodal disease in non-sentinel nodes with a positive sentinel node is 34.6 %, but in the case of finding isolated tumour cells or micrometastasis, it would be only 5 %; this is why many authors argue that it is not advisable to complete lymphadenectomy in these cases [13]. On the other hand, if the nodal involvement is due to macrometastasis, the percentage of nodal involvement in the rest of the nodes will increase to 61 %; in these cases, there is debate about the therapeutic benefit of lymphadenectomy in EC.

The performance of a second surgical procedure in this series was associated with high intra-operative morbidity, and the authors believe that this could be avoided, especially in patients who have undergone SNB which provides very reliable information on lymph node status. Other authors have discussed the higher

morbidity and surgical difficulty in patients following SNB, although no comparative studies have been undertaken [13]. Furthermore, knowledge of the nodal status is only useful as a prognostic factor and to direct adjuvant treatment, with controversy regarding its possible impact on survival [14–16].

In the authors' department, full-stage lymphadenectomy is no longer performed in low-risk patients who have reliable information [17] regarding sentinel lymph node status. Re-intervention in these patients is discouraged as, in the authors' experience, it does not improve the information already obtained, nor modify the subsequent adjuvant treatment required.

The fundamental limitations of this study are associated with its retrospective nature, and the relatively small sample size given the scarce incidence of upstaging after final pathology; therefore, selection bias cannot be excluded. Both groups had arbitrary differences in the specific reasons for upstaging and ESMO/ESGO/ESTRO risk group, but these do not imply a loss of validity in the results, especially with regard to the duration of surgery, difficulty and secondary intra-operative complications. This study does not have sufficient statistical power to show significant differences in some of the variables evaluated, such as the number of vascular complications or the number of nodes obtained. Nevertheless, the results show plausible inferences which could lead to a collaborative multi-centre study, although its design and implementation may be complicated. This study has great internal validity as all procedures were performed by the same group of highly trained oncological surgeons. The external validity of these results will depend on the nodal area dissected previously for sentinel node study in each centre. Centres that do not open the aorto-caval space in the search for the sentinel node will presumably not present any major difficulty in this area, but will most likely have fibrosis in the pelvic area.

## Conclusion

Women with EC who require lymph node restaging due to upstaging, and have previously undergone SNB, experience more surgical complications and a longer operative time.

Vascular complications in nodal restaging of EC are high, especially in the SNB(+) group. Larger studies are warranted to confirm these outcomes.

## Funding

None.

## Ethical approval

Institutional review board approval was obtained for this research (Ref. GOR-DON-2020-02).

## Transparency document

The [Transparency document](#) associated with this article can be found in the online version.

## Declaration of Competing Interest

None declared.

## References

- [1] Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2020. *CA Cancer J Clin* 2020; (70):7–30.
- [2] Colombo N, Creutzberg C, Amant F, et al. ESMO-ESGO-ESTRO consensus conference on endometrial cancer: diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2016;27:16–41.

- [3] Neubauer NL, Havrilesky LJ, Calingaert B, et al. The role of lymphadenectomy in the management of preoperative grade 1 endometrial carcinoma. *Gynecol Oncol* 2009;112:511–6.
- [4] 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;60:2035–41.
- [5] Helpman L, Kupets R, Covens A, et al. Assessment of endometrial sampling as a predictor of final surgical pathology in endometrial cancer. *Br J Cancer* 2014;110:609–15.
- [6] Gallego JC, Porta A, Pardo MC, Fernández C. Evaluation of myometrial invasion in endometrial cancer: comparison of diffusion-weighted magnetic resonance and intraoperative frozen sections. *Abdom Imag* 2014;39:1021–6.
- [7] Dell-Kuster S, Gomes NV, Gawria L, et al. Prospective validation of classification of intraoperative adverse events (ClassIntra): international, multicentre cohort study. *BMJ* 2020;370:m2917.
- [8] Ruiz R, Gorostidi M, Jaunarena I, Goiri C, Aguerre J, Lekuona A. Sentinel node biopsy in endometrial cancer with dual cervical and fundal indocyanine green injection. *Int J Gynecol Cancer* 2018.
- [9] Rossi EC, Kowalski LD, Scalici J, et al. A comparison of sentinel lymph node biopsy to lymphadenectomy for endometrial cancer staging (FIRES trial): a multicentre, prospective, cohort study. *Lancet Oncol* 2017;18:384–92.
- [10] Colombo N, Creutzberg C, Amant F, et al. ESMO-ESGO-ESTRO consensus conference on endometrial cancer. *Int J Gynecol Cancer* 2016;26:2–30.
- [11] 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;153:670–5.
- [12] St Clair CM, Eriksson AGZ, Ducie JA, et al. Low-volume lymph node metastasis discovered during sentinel lymph node mapping for endometrial carcinoma. *Ann Surg Oncol* 2016;23:1653–9.
- [13] Touhami O, Trinh X-B, Gregoire J, Sebastianelli A, Renaud M-C, Grondin K, et al. Predictors of non-sentinel lymph node (non-SLN) metastasis in patients with sentinel lymph node (SLN) metastasis in endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 2015;138:41–5.
- [14] Panici PB, Basile S, Maneschi F, et al. Systematic pelvic lymphadenectomy vs no lymphadenectomy in early-stage endometrial carcinoma: randomized clinical trial. *J Natl Cancer Inst* 2008;100:1707–16.
- [15] Barton DPJ, Naik R, Herod J. Efficacy of systematic pelvic lymphadenectomy in endometrial cancer (MRC ASTEC Trial): a randomized study. *Int J Gynecol Cancer* 2009;19:1465.
- [16] Todo Y, Kato H, Kaneuchi M, Watari H, Takeda M, Sakuragi N. Survival effect of para-aortic lymphadenectomy in endometrial cancer (SEPAL study): a retrospective cohort analysis. *Lancet* 2010;375:1165–72.
- [17] Leitao MM. Sentinel lymph node mapping in patients with endometrial carcinoma: less can be more. *Curr Obstet Gynecol Rep* 2016;5:279–85.

Reproducibility of sentinel node detection in endometrial cancer by dual fundic and cervical injection of ICG.

Mikel Gorostidi, Ruben Ruiz, Ibon Jaunarena, Paloma Cobas, Arantxa Lekuona, Irene Diez-Itza.

Eur. J. Gynaecol. Oncol. 2021 vol. 42(6), 1285-1290

# Reproducibility of sentinel node detection in endometrial cancer by ICG fundic & cervical injection

Mikel Gorostidi<sup>1,2,3,\*</sup>, Ruben Ruiz<sup>1</sup>, Ibon Jaunarena<sup>1,2</sup>, Paloma Cobas<sup>1</sup>, Arantxa Lekuona<sup>1,2,3</sup>, Irene Diez-Itza<sup>1,2,3</sup>

<sup>1</sup>Obstetrics and Gynecology department. Hospital Universitario Donostia, 20014 San Sebastián, Spain

<sup>2</sup>BIODONOSTIA Health Research Institute, 20014 San Sebastián, Spain

<sup>3</sup>Department of Medical-Surgical Specialties. University of Basque Country UPV/EHU, 20018 San Sebastián, Spain

\*Correspondence: [mgorostidi@sego.es](mailto:mgorostidi@sego.es) (Mikel Gorostidi)

DOI:10.31083/?

This is an open access article under the CC BY 4.0 license (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

Submitted: 22 June 2021 Revised: 13 August 2021 Accepted: 16 August 2021 Published: ??, ?

**Objective:** The aim of this study is to study the reproducibility of the dual injection technique of Indocyanine Green (ICG) in the cervix and fundus in endometrial cancer. **Methods:** Between June 2014, and December 2019, 278 patients underwent laparoscopic surgery for endometrial cancer at our institution. In all cases, under a prospective cohort study, we performed Sentinel Lymph Node (SLN) biopsy with dual cervical and fundal ICG injection. Lymphadenectomy was also performed if intermediate or high-risk criteria were present. All cases were performed independently by three surgeons, with the same protocol and system, and their results were compared. **Results:** Global, aortic, pelvic and bilateral pelvic detection rates (DRs) were 93.45%, 67.27%, 90.18% and 67.64%. There were no significant differences for DRs between the three surgeons. The probability of finding a positive SLN was 8.8% (SD 2.8), 21% (SD 4.1) and 12% (SD 3.3), respectively, with a significant chi-squared difference ( $p = 0.041$ ), which was statistically associated with preoperative risk factors ( $p < 0.001$ ) and not to a surgeon's factor in a multivariate logistic regression. **Conclusions:** The SLN biopsy with both cervical and fundal ICG injection offers good overall detection rates and improved mapping of the aortic area and can be reproduced with similar results among different surgeons.

## Keywords

Sentinel node; Endometrial cancer; Indocyanine green; Lymphadenectomy; Reproducibility; Aortic sentinel node

## 1. Introduction

Sentinel lymph node (SLN) mapping promises to become an alternative to lymphadenectomy for targeted and accurate staging of nodal involvement in endometrial cancer (EC) [1]. Its high sensitivity has been tested prospectively in the FIRES trial, demonstrating a sensitivity of 97.2% and negative predictive value (NPV) of 99.6% [2]. SLN has been included in the National Comprehensive Cancer Network (NCCN) guidelines since 2014. Numerous voices call for its incorporation outside of research protocols in the surgical staging strategy for EC [3], with the power to increase the detection of nodal involvement through better selection of the node most likely to be affected, location of aberrant pathways and ultrastaging [4, 5], and nowadays it is considered the standard

of care for early-stage tumors with low risk of nodal metastases according to the ESGO-ESTRO-ESP (European Society of Gynaecological Oncology- European Society for Radiotherapy and Oncology - European Society of Pathology) risk class [6].

The precise sentinel node technique must be performed by dedicated teams, with an established learning curve that avoids errors in detection, follows a specific algorithm and maximizes detection options while decreasing the possibility of false negatives. An improvement in the mapping is well described with the increase in the number of procedures performed, with differences between an earlier and later period of the application of the technique [7]. The incorporation of a well-established algorithm [8] has a remarkable benefit by producing a decrease of false negatives. This improvement in mapping performance requires that this procedure be carried out by well-trained and dedicated teams.

Although there are studies where the learning curve of the SLN technique in EC can be studied [9, 10], with figures ranging from 27 to 40 procedures, there is no study to analyze the reproducibility of the dual cervical and transcervical fundic injection technique [11] or the reproducibility of the active search for the aortic sentinel node [12], which is more complex than the pelvic one, among different surgeons. The aim of this publication is to describe and compare the results we have found in the reproducibility of the technique in our series.

## 2. Material and methods

In April 2014, the Donostia University Hospital Ethics Committee approved a prospective interventional clinical trial (ref. RRS-ECG-2014) entitled "Evaluation of SLN biopsy for management of endometrial adenocarcinoma". Between June 26, 2014, and December 31, 2019, 278 patients underwent laparoscopic surgery for EC at our hospital. All patients gave written consent for SLN biopsy. Data were obtained prospectively.

The technique of dual transcervical and cervical superfi-



cial and deep fundic injection of indocyanine green (ICG) and its subsequent localization at the aortic level by dissection of the para-aortic and precaval space, as well as the pelvic sentinel node, has been previously described by our group [11] (Fig. 1). First, a direct transcervical injection of ICG into the fundus is performed with a follicular puncture needle protected in a cut-out protective sheath under laparoscope, followed by a cervical injection at 3 and 9 o'clock superficial and deep; tracer migration can be observed after a few seconds. The protective sheath of the needle is cut so that a few millimeters of the needle penetrate the myometrium and prevents the possibility of perforating the serosa. In addition, the injection into the fundus can be monitored under laparoscopy. No waiting is necessary to perform the aortic sentinel lymph node search, which is performed first.

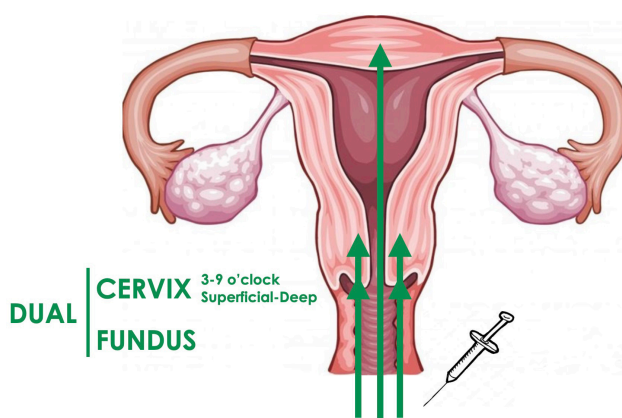


Fig. 1. Tracer injection sites.

Inclusion and exclusion criteria have already been published [11]. Women with low-risk preoperative stratification according to the European Society for Medical Oncology guidelines [13] (<50% myometrial invasion assessed by Magnetic Resonance Imaging (MRI) and histological grade Grade 1-2 endometrioid disease assessed by endometrial biopsy) underwent transperitoneal SLN biopsy of the pelvic and para-aortic areas, followed by hysterectomy and bilateral salpingo-oophorectomy, as well as uterine frozen section with subsequent pelvic and aortic lymphadenectomy if deep myometrial invasion was detected. High risk EC (intermediate, high-intermediate and high ESGO-ESTRO-ESP risk classification) also underwent SLN biopsy of the pelvic and para-aortic areas, but in these cases, an extraperitoneal approach was followed, with full pelvic and para-aortic lymphadenectomy, as well as hysterectomy and bilateral salpingo-oophorectomy, being completed. In cases of serous carcinoma & carcinosarcoma histology, omentectomy and peritoneal biopsies were mandatory. In cases of clear cell carcinoma peritoneal biopsies were also performed.

Our goal is to analyze the differences found in terms of detection rate (DR) and reproducibility between the three surgeons involved in this type of surgery in our department. All

surgeries were performed by 3 surgeons: R.R., expert gynecologic oncologist and head of the surgical section of the obstetrics and gynecology department; M.G., gynecologic oncologist and expert in minimally invasive surgery and I.J., fellow in training of the gynecologic oncology section.

The results have been analyzed with Stata 15 statistical software (StataCorp. 2017. *Stata Statistical Software: Release 15*. StataCorp LLC, College Station, TX USA), describing means and standard deviations or medians and interquartile ranges (25–75) for quantitative variables and proportions for categorical variables. Means were compared using Student's *t*-test or ANOVA test for more than two predictor categories, and proportions were compared using chi-squared or Fisher's exact two-tailed test as required. The significance level has been set at a  $p < 0.05$ . A diagnostic test was also performed using lymphadenectomy as the gold standard.

### 3. Results

A total of 278 patients were studied; three patients were excluded who were operated on by doctors in training, assisted by a surgical oncologist from the team, leaving 275 patients for the final analysis, who were divided into 147 low-risk and 128 high-risk patients. The demographic characteristics of the population and the distribution of the different variables studied are summarized in Table 1.

Global, aortic, pelvic and bilateral pelvic DRs were 93.45%, 67.27%, 90.18% and 67.64% respectively, with no significant differences in any of the locations between the three studied surgeons using a two-tailed chi-squared test (Table 2).

The aortic DR was influenced by BMI, and the difference was significant. A simple logistic regression was applied for BMI ( $p = 0.001$ ), with a coefficient of  $-0.07338$  (95% CI  $-0.11772$  to  $-0.02904$ ). However, it was not significant in the bilateral pelvic DR ( $p = 0.0716$ ), pelvic DR ( $p = 0.2864$ ) and global DR ( $p = 0.4232$ ). When the multivariate logistic regression was performed, adjusted for the rest of the variables of interest, the BMI is a factor that remained statistically significant associated with aortic DR ( $p = 0.005$ ).

There were no significant differences in the mean BMI per surgeon using the ANOVA test ( $p = 0.3505$ ), with the mean being 28.4 (SD 6), 28.8 (SD 5.8) and 27.3 (SD 5.5), respectively. There were also no significant differences in BMI by category operated by each surgeon, with a non-significant chi-squared test ( $p = 0.669$ ) (Table 3). Grouping the patients of surgeons 1 and 2 vs. surgeon 3 (fellow), there were also no significant differences by two-tailed Student's *t*-test ( $p = 0.1644$ ) or one-tailed Student's *t*-test ( $p = 0.0822$ ).

A median of one aortic node (Interquartile range (IQR) 25–75: 0–2) and two pelvic nodes (IQR 25–75: 2–3) were removed, with this detection being pelvic and aortic in 64.4%, isolated pelvic in 25.8% and isolated aortic in 2.9% of the cases (Table 4). There were no statistically significant differences with respect to either the number of sentinel nodes obtained per surgeon (ANOVA test) or the proportion of isolated sen-

**Table 1. Characteristics of the population.**

	Surgeon 1	Surgeon 2	Surgeon 3	Total	<i>p</i>
<b>n</b>	<b>80</b>	<b>153</b>	<b>42</b>	<b>275</b>	
Age (years)	61.8 (10.6)	64.7 (10.2)	60.5 (10.5)	63.2 (10.5)	<b><i>p</i> = 0.0269**</b>
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	28.43 (6.0)	28.8 (5.8)	27.3 (5.5)	28.4 (5.8)	<i>p</i> = 0.3505
Hospital stay (days)	2.3 (1.4)	2.4 (1.8)	2.1 (1.1)	2.3 (1.6)	<i>p</i> = 0.6465
Uterus weight (g)	121.5 (65)	127.8 (77)	150.5 (122)	129 (81)	<i>p</i> = 0.3304
Tumor size (mm)	30.2 (14)	33.8 (17)	33 (13)	32.6 (16)	<i>p</i> = 0.2524
Tumor grade					<i>p</i> = 0.169
• G1	42 (55.5%)	67 (43.8%)	27 (64.3%)	136 (49.5%)	
• G2	22 (27.5%)	44 (28.8%)	8 (19.1%)	74 (26.9%)	
• G3	16 (20%)	42 (27.5%)	7 (16.7%)	65 (23.6%)	
LVSI	21 (26.3%)	33 (21.6%)	10 (23.8%)	21 (23.3%)	<i>p</i> = 0.722
Myometrial invasion					<i>p</i> = 0.178
• No invasion	9 (11.4%)	13 (8.5%)	2 (4.8%)	24 (8.8%)	
• <50%	54 (68.4%)	89 (58.2%)	30 (71.4%)	173 (63.1%)	
• ≥50%	16 (20.3%)	51 (33.3%)	10 (23.8%)	77 (28.1%)	
Preop risk					<b><i>p</i> = 0.001**</b>
• Low-risk	51 (63.8%)	64 (41.8%)	32 (76.2%)	147 (63.8%)	
• High-risk	29 (36.3%)	89 (58.2%)	10 (23.8%)	128 (36.3%)	
• Number of lymphadenectomies	27	88	10	125	<b><i>p</i> &lt; 0.001**</b>
• Number of lymph nodes:					<i>p</i> = 0.0534
• Pelvic	11.3 (3.9)	16.5 (6.8)	13.3 (5.9)	15.1 (6.6)	
• Aortic	13.9 (4.6)	14.1 (6.6)	19 (6.2)	14.4 (6.3)	
FIGO stage					<i>p</i> = 0.231
• IA	74 (92.5%)	130 (85%)	40 (95.2%)	244 (88.7%)	
• IB	2 (2.5%)	5 (3.3%)	0 (0%)	7 (2.5%)	
• II	4 (5%)	18 (11.8%)	2 (4.8%)	24 (8.7%)	
Histology					<i>p</i> = 0.617
• Endometrial cancer	72 (90%)	126 (82.4%)	37 (88.1%)	235 (85.5%)	
• Serous carcinoma	5 (6.25%)	15 (9.8%)	4 (9.5%)	24 (8.7%)	
• Carcinosarcoma	1 (1.25%)	3 (1.96%)	1 (2.4%)	5 (1.8%)	
• Clear-cell carcinoma	0 (0%)	5 (3.3)	0 (0%)	5 (1.8%)	
• Mixed	2 (2.5%)	4 (2.6)	0 (0%)	6 (2.2%)	

Data presented as mean (+/-SD: Standard Deviation) or percentage in case of categories. Statistics: ANOVA for quantitative outcomes; Pearson chi-squared for categoric outcomes. In bold if there is statistical significance.

BMI, Body Mass Index; G, Grade; LVSI, Lymph Vascular Space Invasion; FIGO, International Federation of Gynaecology and Obstetrics. \*\*, Statistically significant.

**Table 2. Global, aortic, pelvic and bilateral pelvic DRs by surgeon.**

Detection rate	Global	Surgeon 1	Surgeon 2	Surgeon 3	Two-tailed chi-squared
Global	93.45%	93.75%	93.46%	92.86%	<i>p</i> = 0.99
Aortic	67.27%	67.50%	65.36%	73.81%	<i>p</i> = 0.499
Pelvic	90.18%	91.25%	89.54%	92.86%	<i>p</i> = 0.927
Bilateral pelvic	67.64%	67.50%	67.67%	71.43%	<i>p</i> = 0.778

tinel node detection obtained per area (Table 4).

The probability of finding a positive SN was 8.8% (SD 2.8), 21% (SD 4.1) and 12% (SD 3.3), respectively, with a significant chi-squared difference (*p* = 0.041), but by means of multivariate logistic regression, the surgeon factor was cancelled out, with preoperative risk stratification being the variable

significantly associated with this difference (*p* < 0.001).

The sentinel node was detected in isolation in the aortic area in 11 patients, representing 4% of the sample and 25% of the total number of patients with positive nodes. The highest percentage of these isolated aortic metastases occurred in high-risk tumors (eight cases, 6.3% of the sample and 23.5% of the patients with positive nodes), although there were also cases in low-risk tumors (three cases, 2% of isolated aortic metastases and 30% of the positive cases) (Table 5). Again, in a multivariate logistic regression, everything is conditioned by the high-risk cases (*p* < 0.001, Coef 1.63, 95% CI 0.87–2.39).

The NPV of the technique was 98.6% (95% CI 92.6–99.8), 100% (95% CI 96.9–100) and 100% (95% CI 91.6–100), respectively.

**Table 3. Weight distribution by BMI categories among the different surgeons.**

BMI	Surgeon			Total
	Surgeon 1	Surgeon 2	Surgeon 3	
Underweight (BMI <20)	4 (5%)	4 (2.61%)	1 (2.38%)	9 (3.23%)
Normal (BMI 20– <25)	17 (21.25%)	32 (20.91%)	14 (33.33%)	63 (22.9%)
Overweight (BMI 25– <30)	28 (35%)	55 (35.95%)	15 (35.71%)	98 (35.64%)
Obese type 1 (BMI 30– <35)	14 (17.5%)	38 (24.84%)	7 (16.67%)	59 (21.22%)
Obese type 2 (BMI 35– <40)	15 (18.75%)	19 (12.42%)	4 (9.52%)	38 (13.67%)
Morbid obese (BMI >40)	2 (2.5%)	5 (3.27%)	1 (2.38%)	8 (2.88%)
Total	80	153	42	275

Total number and percentage. chi-squared test  $p = 0.669$ .

**Table 4. Distribution of number of sentinel nodes detected and sentinel node detection rates by area among the different surgeons.**

	Surgeon 1	Surgeon 2	Surgeon 3	Total	$p$
Sentinel node count					
Aortic	1 (0–2.5)	1 (0–2)	1 (0–3)	1 (0–2)	
• Inframesenteric	1 (0–2)	1 (0–1)	1 (0–2)	1 (0–2)	
• Supramesenteric	0 (0–1)	0 (0–1)	0 (0–1)	0 (0–1)	
Pelvic	2 (1–3)	3 (2–3)	3 (2–3)	2 (2–3)	
Total	4 (2–5)	4 (2–6)	4 (2–6)	4 (2–6)	
Isolated detection rate (DR)					
Isolated aortic DR	3 (3.8%)	5 (3.3%)	0 (0%)	8 (2.9%)	$p = 0.466$
Isolated pelvic DR	21 (26.3%)	42 (27.5%)	8 (19.1%)	71 (25.8%)	$p = 0.542$
Pelvic & aortic DR	51 (63.8%)	95 (62.1%)	31 (73.8%)	177 (64.4%)	$p = 0.369$

Isolated aortic detection rate represent cases in which sentinel lymph node is detected at the aortic level and not at the pelvic level, and viceversa. Median sentinel node count and IQR 25–75%. Number of cases and percentage for DR. Pearson chi-squared statistic.

IQR, Interquartile range; DR, Detection Rate.

#### 4. Discussion

In this prospective study of dual ICG injection in the uterine fundus and cervix, we have demonstrated similar results among different surgeons of the oncological gynecology staff, without finding significant differences. Using the same systematic and injection protocols, we reproduced the DRs, even in territories of higher SLN detection complexity, such as the aortic territory [14]. According to our protocol, in all cases, we performed a dissection of the aortocaval territory up to the renal vein actively searching for areas of the aortic SLN, and we did not limit ourselves to a simple transillumination.

Other authors have also performed active search in the aortic territory by injecting the tracer in the uterine body; and when it is performed, a very significant improvement in the detection of a sentinel lymph node in the aortic territory has been demonstrated. But unlike our simple transcervical injection system, it requires prior hysteroscopy [15, 16], which adds complexity of the procedure to be used systematically, or it is performed via subserosal laparoscopy [17–19], which causes dispersion of the tracer and possible risk of contamination. Our system is very simple and easily performed by a surgeon with no hysteroscopic expertise.

The population operated on by the three surgeons was similar, although surgeon 2 performed a greater number of

high-risk preoperative stratification cases and therefore a greater number of lymphadenectomies.

The only factor that we found statistically significant by means of multivariate logistic regression associated with the aortic DR was the BMI, proving that detection worsened by 7.3% for each increase of one unit in the BMI. This factor justifies a slightly higher DR by surgeon 3, a fellow in oncological gynecology in training, where the proportion of non-obese patients was higher, although it did not reach significant differences for lower weight compared to the other two senior surgeons (one-tailed Student's  $t$ -test,  $p = 0.0822$ ). BMI has been known to make the DR of other tracers difficult. But, although it has been proven that it does not affect the DR at the pelvic level [20], it has not been studied in the aortic territory.

Pelvic sentinel node detection is easy and can be performed with minimal lengthening of surgical time by most gynecologic oncologists. But it is true that aortic sentinel lymph node detection adds complexity to the procedure and requires surgical skills to perform the laparoscopic aortic lymph node approach, and this may be the major difficulty in extending its use in other centers. Nevertheless, with this study we demonstrate that a fellow in training can perform a correct aortic sentinel node detection and that our system is

**Table 5. Isolated metastases separated by pelvic and aortic areas in EC and divided by low-risk and high-risk EC.**

Sentinel node	Surgeon 1	Surgeon 2	Surgeon 3	Total	Fisher
Total					
Isolated aortic metastasis	1 (1.3%)	8 (5.2%)	2 (4.76%)	11 (4%)	$p = 0.326$
Isolated pelvic metastasis	4 (5%)	20 (13.1%)	1 (2.4%)	25 (9.1%)	$p = 0.041^{**}$
Pelvic & aortic metastases	2 (2.5%)	4 (2.6%)	2 (4.8%)	8 (2.9%)	$p = 0.778$
Total nodal metastasis	7 (8.8%)	32 (20.9%)	5 (11.9%)	44 (16%)	$p = 0.045^{**}$
Low-risk					
Isolated aortic metastasis	0 (0%)	2 (3.1%)	1 (3.1%)	3 (2%)	$p = 0.443$
Isolated pelvic metastasis	2 (3.9%)	2 (3.1%)	1 (3.1%)	5 (3.4%)	$p = 1$
Pelvic & aortic metastases	2 (3.9%)	0 (0%)	0 (0%)	2 (1.4%)	$p = 0.165$
Total nodal metastasis	4 (6.3%)	4 (6.3%)	2 (6.3%)	10 (6.8%)	$p = 1$
High-risk					
Isolated aortic metastasis	1 (3.5%)	6 (6.7%)	1 (10%)	8 (6.3%)	$p = 0.695$
Isolated pelvic metastasis	2 (6.9%)	18 (20.2%)	0 (0%)	20 (15.6%)	$p = 0.127$
Pelvic & aortic metastases	0 (0%)	4 (4.5%)	2 (20%)	6 (4.7%)	$p = 0.066$
Total nodal metastasis	3 (10.3%)	28 (31.5%)	3 (30%)	34 (26.6%)	$p = 0.065$

Isolated aortic metastases represent cases in which nodal disease is detected at the aortic level and not at the pelvic level, and viceversa. \*\*, Statistically significant.

reproducible.

The number of sentinel nodes obtained in each area was also very similar and without significant differences, which is of maximum importance in the technique of the SLN where it is of vital importance to extract the primary station and not the secondary ones and knowing that the use of the ICG tracer has the peculiarity of not remaining in the first node to which it drains and spreads early to the rest of the node chain.

Data that is reflected little in the publications of the sentinel node is the percentage of cases where detection has been positive and has occurred. But it has been exclusively in the aortic area and not in the pelvis, and these percentages were similar and without significant differences ( $p = 0.466$ ), despite the fact that the proportion of cases where this happens is low (8 cases, 2.9%). But it would undoubtedly have had a negative impact on DRs if our technique had been limited to the pelvic territory.

Surgeon 2 found more positive sentinel nodes in his population but justified and nullified this difference by adjusting for high-risk EC cases through multivariate logistic regression. This same situation was repeated when comparing cases of isolated pelvic metastases, where significant differences were found that once again were associated with risk stratification.

The finding of isolated aortic metastases is striking and is reproduced by the three surgeons, which are located with the active search for the aortic sentinel node, finding an overall 4% of the cases of EC, which corresponds to 25% of the total patients with lymph node involvement, being 23.5% in high-risk cases and 30% in low-risk cases. In other words, one out of every four patients with lymph node involvement is found exclusively in the aortic area.

Bilateral detection rates have been similar ( $p = 0.778$ ). If no detection is found in one hemipelvis, the procedure is performed in the other hemipelvis to allow more time for

the tracer to migrate. If it persists without detection, a re-injection of the tracer in the cervix is performed [21].

The main limitation of our study lies in its post-hoc character, not being a study designed to establish differences between three surgeons. However, its strength lies in the broad collection of data prospectively over 5 years, with active and systematic searches for the aortic sentinel node, following the same protocol and demonstrating internal validity of our data.

The main contribution of our study is that it is the only study that compares the reproducibility of the technique in the aortic territory, demonstrating that it is a feasible and reproducible technique among different surgeons with adequate training.

## 5. Conclusions

The SLN biopsy with both cervical and fundal ICG injection offers good overall DRs and improved mapping of the aortic area and can be reproduced with similar results among different surgeons.

Despite the greater complexity of detection of the SLN in the aortic territory, we obtained similar DRs among the three surgeons involved in the study. The search for the aortic sentinel node in EC is a feasible and reproducible procedure.

## Author contributions

MG: conceptualization, methodology, formal analysis, data curation, writing — original draft, writing — review and editing, visualization. RR: conceptualization, data curation, and writing — review and editing. IJ: methodology, data curation, writing — review and editing, and visualization. PC: supervision, visualization. AL: resources, supervision, and project administration. ID: supervision, visualization. All authors contributed to editorial changes in the manuscript. All authors read and approved the final manuscript.

## Ethics approval and consent to participate

All subjects gave their informed consent for inclusion before they participated in the study. The study was conducted in accordance with the Declaration of Helsinki, and the protocol was approved by the Ethics Committee of Donostia University Hospital (approval number: RRS-ECG-2014).

## Acknowledgment

Thanks to Gynecological oncology unit and to all women that have taken part in this research.

## Funding

This research received no external funding.

## Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest. MG is our Reviewer Board, given his role as Reviewer Board, had no involvement in the peer-review of this article and has no access to information regarding its peer-review.

## References

- [1] Khoury-Collado F, St Clair C, Abu-Rustum NR. Sentinel Lymph Node Mapping in Endometrial Cancer: an Update. *The Oncologist*. 2016; 21: 461–466.
- [2] 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. *The Lancet. Oncology*. 2017; 18: 384–392.
- [3] Amant F, Trum H. Sentinel-lymph-node mapping in endometrial cancer: routine practice? *The Lancet Oncology*. 2017; 18: 281–282.
- [4] Abu-Rustum NR. The increasing credibility of sentinel lymph node mapping in endometrial cancer. *Annals of Surgical Oncology*. 2013; 20: 353–354.
- [5] 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. *International Journal of Gynecological Cancer*. 2013; 23: 964–970.
- [6] Concin N, Matias-Guiu X, Vergote I, Cibula D, Mirza MR, Marnitz S, *et al*. ESGO/ESTRO/ESP guidelines for the management of patients with endometrial carcinoma. *International Journal of Gynecologic Cancer*. 2020; 31: 12–39.
- [7] Khoury-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? *Gynecologic Oncology*. 2009; 115: 453–455.
- [8] Barlin JN, Khoury-Collado F, Kim CH, Leitao MM, 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. *Gynecologic Oncology*. 2012; 125: 531–535.
- [9] Kim S, Ryu KJ, Min KJ, Lee S, Jung US, Hong JH, *et al*. Learning curve for sentinel lymph node mapping in gynecologic malignancies. *Journal of Surgical Oncology*. 2020; 121: 599–604.
- [10] Tucker K, Staley S, Gehrig PA, Soper JT, Boggess JF, Ivanova A, *et al*. Defining the learning curve for successful staging with sentinel lymph node biopsy for endometrial cancer among surgeons at an academic institution. *International Journal of Gynecologic Cancer*. 2020; 30: 346–351.
- [11] Ruiz R, Gorostidi M, Jaunarena I, Goiri C, Aguerre J, Lekuona A. Sentinel Node Biopsy in Endometrial Cancer with Dual Cervical and Fundal Indocyanine Green Injection. *International Journal of Gynecologic Cancer*. 2018; 28: 139–144.
- [12] Eoh KJ, Lee YJ, Kim H, Lee J, Nam EJ, Kim S, *et al*. Two-step sentinel lymph node mapping strategy in endometrial cancer staging using fluorescent imaging: a novel sentinel lymph node tracer injection procedure. *Surgical Oncology*. 2018; 27: 514–519.
- [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. *International Journal of Gynecological Cancer*. 2016; 26: 2–30.
- [14] Persson J, Geppert B, Lönnerfors C, Bollino M, Måsbäck A. Description of a reproducible anatomically based surgical algorithm for detection of pelvic sentinel lymph nodes in endometrial cancer. *Gynecologic Oncology*. 2017; 147: 120–125.
- [15] Martinelli F, Ditto A, Signorelli M, Bogani G, Chiappa V, Lorusso D, *et al*. Sentinel node mapping in endometrial cancer following Hysteroscopic injection of tracers: a single center evaluation over 200 cases. *Gynecologic Oncology*. 2017; 146: 525–530.
- [16] Ditto A, Casarin J, Pinelli C, Perrone AM, Scollo P, Martinelli F, *et al*. Hysteroscopic versus cervical injection for sentinel node detection in endometrial cancer: a multicenter prospective randomised controlled trial from the Multicenter Italian Trials in Ovarian cancer (MITO) study group. *European Journal of Cancer*. 2020; 140: 1–10.
- [17] Kataoka F, Susumu N, Yamagami W, Kuwahata M, Takigawa A, Nomura H, *et al*. The importance of para-aortic lymph nodes in sentinel lymph node mapping for endometrial cancer by using hysteroscopic radio-isotope tracer injection combined with subserosal dye injection: Prospective study. *Gynecologic Oncology*. 2016; 140: 400–404.
- [18] Holub Z, Jabor A, Kliment L. Comparison of two procedures for sentinel lymph node detection in patients with endometrial cancer: a pilot study. *European Journal of Gynaecological Oncology*. 2002; 23: 53–57.
- [19] Kang S, Yoo HJ, Hwang JH, Lim M, Seo S, Park S. Sentinel lymph node biopsy in endometrial cancer: meta-analysis of 26 studies. *Gynecologic Oncology*. 2011; 123: 522–527.
- [20] How JA, O'Farrell P, Amajoud Z, Lau S, Salvador S, How E, *et al*. Sentinel lymph node mapping in endometrial cancer: a systematic review and meta-analysis. *Minerva Obstetrics and Gynecology*. 2018; 70: 194–214.
- [21] Capozzi VA, Valentina C, Giulio S, Alessandra C, Giulia G, Giulia A, *et al*. Sentinel node mapping in endometrial cancer: Tips and tricks to improve bilateral detection rate. the sentitricks study, a monocentric experience. *Taiwanese Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2021; 60: 31–35.

Transperitoneal vs. extraperitoneal approach for aortic sentinel node detection in endometrial cancer.

Mikel Gorostidi, Ruben Ruiz, Claudia Galan, Ibon Jaunarena, Paloma Cobas, Arantxa Lekuona, Irene Diez-Itza.

AJOG Glob Rep. 2022 Oct 17;2(4):100120. doi: 10.1016/j.xagr.2022.100120.  
PMID: 36387296; PMCID: PMC9646988

# Transperitoneal vs extraperitoneal approach for aortic sentinel node detection in endometrial cancer



Mikel Gorostidi, MD, MS; Ruben Ruiz, MD; Claudia Galan, MD; Ibon Jaunarena, MD; Paloma Cobas, MD; Arantxa Lekuona, MD; Irene Diez-Itza, MD, PhD

**BACKGROUND:** Although the sentinel lymph node technique in endometrial cancer is currently replacing pelvic and aortic lymphadenectomy for the evaluation of lymph node status in endometrial cancer, its performance is not yet standardized.

**OBJECTIVE:** This study aimed to describe the detection rates and locations of aortic sentinel lymph node detection after dual cervical and fundal indocyanine green injection in patients with endometrial cancer, using the transperitoneal and extraperitoneal approaches.

**STUDY DESIGN:** Between June 26, 2014 and December 31, 2019, 278 patients underwent laparoscopic surgery for endometrial cancer at our institution. In all cases, we performed sentinel lymph node biopsy with dual cervical and fundal indocyanine green injection, and back-up lymphadenectomy in high-risk cases. A post hoc analysis was performed to evaluate differences between the transperitoneal and extraperitoneal approach to aortic sentinel lymph nodes.

**RESULTS:** The detection rates were as follows: overall detection rate: 93.2% (259/278); pelvic detection rate: 90.3% (251/278); bilateral pelvic detection rate: 68.0% (189/278); aortic detection rate: 66.9% (186/278); and isolated aortic detection rate: 2.88% (8/278). Transperitoneal and extraperitoneal aortic detection rates were similar (65.0% and 69.6%, respectively), with no significant differences ( $P=.441$ ). Isolated aortic metastases were similar in both groups (2% vs 4.7%, respectively;  $P=.185$ ). The laterality of aortic sentinel lymph node detection was influenced by the surgical approach ( $P=.002$ ), but not its location above or below the inferior mesenteric artery ( $P=.166$  and  $P=.556$ , respectively).

**CONCLUSION:** The detection rates at the aortic level were similar between the transperitoneal and extraperitoneal approaches, with no impact on subsequent pelvic detection. The transperitoneal approach detected more laterocaval, precaval, and interaortocaval nodes, whereas the extraperitoneal approach detected more preaortic and left lateroaortic nodes.

**Keywords:** endometrial neoplasms, laparoscopies, lymphatic system, operative, sentinel lymph node, surgical procedures

From the Obstetrics & Gynecology department, Hospital Universitario Donostia, San Sebastián, Spain (Drs Gorostidi, Ruiz, Galan, Jaunarena, Cobas, Lekuona, and Diez-Itza); Biodonostia Health Research Institute, San Sebastián, Spain (Drs Gorostidi, Jaunarena, Lekuona, and Diez-Itza).

The authors declare no conflict of interest.

The authors declare no funding for this study.

Institutional review board approval was obtained for the publication of this research.

**Cite this article as:** Gorostidi M, Ruiz R, Galan C, et al. Transperitoneal vs extraperitoneal approach for aortic sentinel node detection in endometrial cancer. *Am J Obstet Gynecol Glob Rep* 2022;2:100120.

Corresponding author: Mikel Gorostidi, MD, MS. [mgorostidi@sego.es](mailto:mgorostidi@sego.es)

2666-5778/\$36.00

© 2022 The Authors. Published by Elsevier Inc. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>)

<http://dx.doi.org/10.1016/j.xagr.2022.100120>

## Introduction

Endometrial cancer (EC) is the most frequent malignant tumor of the female genital tract in developed countries, and its incidence has been increasing in recent years.<sup>1</sup> It is estimated that approximately 320,000 cases are diagnosed each year, with an incidence of 5.9% in developed countries.<sup>2</sup> However, the vast majority of patients (67%) have low-grade tumors confined to the uterus at diagnosis, with a 5-year survival rate of 90%.

Knowledge of lymph node involvement is one of the most important factors determining prognosis and the need for adjunctive treatment in these patients.<sup>3</sup> The overall risks of metastasis to the pelvic and aortic nodes are 9% and 6%, respectively. In the case of well-differentiated tumors, these risks drop to 3% and 2%, and in tumors restricted to the endometrium to as low as 1%.<sup>4</sup>

Sentinel lymph node (SLN) detection in EC is now considered a standard alternative that can safely replace lymphadenectomy in women with tumors confined to the uterus.<sup>5</sup> In the assessment of the SLN in the paraaortic area, access can be either transperitoneal or extraperitoneal. Although in the case of lymphadenectomy at this level both routes have been compared in terms of lymph node yield and perioperative results,<sup>6</sup> there have been no studies to date comparing these 2 access approaches in the case of the paraaortic SLN.

The aim of this study is to analyze the differences found in terms of detection rate (DR) and location depending on the surgical approach to the aortocaval space.

## Materials and Methods

In April 2014, the Donostia University Hospital Ethics Committee approved a prospective interventional clinical trial

## AJOG Global Reports at a Glance

**Why was this study conducted?**

This study was performed to evaluate whether the approach to the aortic nodes could modify the identification of the aortic sentinel node in endometrial cancer.

**Key findings**

Extraperitoneal access identifies more aortic sentinel nodes in the left latero-aortic and preaortic locations.

**What does this add to what is known?**

The selection of the sentinel node in locations where it is more difficult to identify the afferent pathways of the lymphatic drainage chains is influenced by the visualization of a fluorescence node per se, “green” or true sentinel, making it more difficult to identify it unequivocally and may cause false negatives of the technique.

(ref. RRS-ECG-2014) titled “Evaluation of SLN Biopsy for Management of Endometrial Adenocarcinoma.” Between June 26, 2014 and December 31, 2019, 278 patients underwent laparoscopic surgery for EC at our hospital. All patients gave written consent for SLN biopsy. Data were obtained prospectively. Descriptions of the methods, the technique of dual transcervical and cervical superficial and deep fundal injection of the indocyanine green (ICG) tracer, and inclusion and exclusion criteria have been published previously.<sup>7</sup>

Women with low-risk preoperative stratification according to the European Society for Medical Oncology guidelines<sup>8</sup> (<50% myometrial invasion assessed by magnetic resonance imaging, histologic grade G1–2 endometrioid disease assessed by endometrial biopsy) underwent transperitoneal SLN biopsy of the pelvic and paraaortic area, followed by hysterectomy and bilateral salpingo-oophorectomy and uterine frozen section, with subsequent pelvic and aortic lymphadenectomy if deep myometrial invasion was detected. Patients with high-risk EC also underwent SLN biopsy of the pelvic and paraaortic area, but in these cases an extraperitoneal approach was followed, and then full pelvic and paraaortic lymphadenectomy and hysterectomy and bilateral salpingo-oophorectomy were completed. In cases of type II histology, omentectomy and peritoneal biopsies were also performed.

The SLN at the pelvic level is defined as the first lymph node that receives the

afferent drainage via the upper and lower parametrial pathways visualized with fluorescence uptake using the tracer. In case of doubt as to which is the first station of lymph node drainage or division of the afferent pathways, >1 SLN can be removed. At the aortic level, it is complex to follow the infundibulopelvic afferent pathways of lymphatic drainage. The SLN is defined as the lymph node that has the most evident tracer uptake, and an additional lymph node may be removed in case of doubt as to which one corresponds to the true SLN.

The tracer was injected after pneumoperitoneum, trocar placement, peritoneal washings, and tubal sealing. As soon as the tracer was injected, the aortic SLN was searched for and dissected. First, the aortic SLN was removed, and afterward the pelvic SLNs were detected. When an extraperitoneal approach was selected, detection of the pelvic SLNs was done after completion of aortocaval lymphadenectomy. In cases of type II histology, omentectomy and peritoneal biopsies were also performed.

The surgeries were performed by 3 surgeons: 2 senior surgeons and a fellow supervised by one of the senior surgeons, using the same methodology.

All cases were treated according to their stage, as indicated by information provided by lymph node ultrastaging and knowledge of low-volume disease.

The results were analyzed with Stata 15 statistical software (StataCorp LLC, College Station, TX), describing means and standard deviation, or medians and

interquartiles (25–75) for quantitative variables and proportions for categorical variables. Means were compared using the Student *t* test, and proportions were compared using the Fisher exact 2-tailed test. Confidence intervals (CIs) were calculated using the Newcombe method. The significance level was set at  $P < .05$ . A diagnostic test was also performed using lymphadenectomy as the gold standard.

**Results**

A total of 278 patients were studied: 163 (58.6%) of them were operated using a transperitoneal approach and 115 (41.4%) using a retroperitoneal approach; 97.4% of the women in the extraperitoneal group had high-risk EC and 90.2% in the transperitoneal group had low-risk EC. The demographic characteristics of the population and the distribution of the different variables studied are summarized in [Table 1](#).

The SLN was detected in 259 patients, representing an overall DR of 93.2%. The aortic, pelvic, and bilateral pelvic DRs were 66.9%, 90.3%, and 68.0%, respectively. The DRs and the specific rates for each group can be seen in [Table 2](#). There were no significant differences in DR (including aortic detection) between the 2 groups (Fisher exact test).

The location of the aortic nodes was also studied. There were more women with SLNs (laterocaval, precaval, and interaortocaval) located on the right in the transperitoneal approach: 84 (54.9%) vs 32 (30.2%), and this difference was significant (Fisher exact test  $P = .002$ ). There were also more women with SLNs (preaortic and latero-aortic) located on the left in the extraperitoneal approach: 69 (65.1%) vs 67 (43.8%), and this difference was also significant (Fisher exact test  $P = .002$ ) ([Table 3](#)).

There was no difference between approaches in the location above or below the inferior mesenteric artery (IMA). The Fisher exact test for number of women with SLNs resulted in  $P = .556$  for SLNs below the IMA, and  $P = .166$  for SLNs above the IMA ([Table 4](#)).

A median of 1 aortic node (Interquartile range [IQR], 25–75; 0–3



**TABLE 1**  
**Characteristics of the population**

Characteristics	Transperitoneal	Extraperitoneal	P value
Age (y)	61.0 (SD, 10.4)	66.2 (SD, 9.9)	<.0001 <sup>a</sup>
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	27.9 (SD, 5.8)	29.1 (SD, 5.8)	.0811
Inpatient stay (d)	2.1 (SD, 1.6)	2.6 (SD, 1.5)	.0039 <sup>a</sup>
Uterus weight (g)	120 (SD, 60.5)	138 (SD, 99.4)	.1053
Tumor size (mm)	29 (SD, 12.7)	38 (SD, 17.4)	.0001 <sup>a</sup>
Tumor grade			
• G1	104 (63.8%)	35 (30.4%)	<.001
• G2	41 (25.2%)	33(28.7%)	
• G3	18 (11.0%)	47 (40.9%)	
LVSI	28 (17.2%)	36 (31.3%)	.005 <sup>a</sup>
Myometrial invasion			
• No invasion	19 (11.7%)	5 (4.4%)	.001 <sup>a</sup>
• <50%	128 (78.5%)	48 (42.1%)	
• ≥50%	16 (9.8%)	61 (53.5%)	
Preoperative risk			
• Low risk	147 (90.2%)	3 (2.6%)	<.001 <sup>a</sup>
• High risk	16 (9.8%)	112 (97.4%)	
Lymphadenectomy node cont			
• Pelvic	11.8 (SD, 6.4)	15.1 (SD, 6.7)	.0264 <sup>a</sup>
• Aortic	13.3 (SD, 6.6)	14.3 (SD, 6.3)	.4643
FIGO stage			
• IA	154 (94.5%)	93 (80.9%)	.001 <sup>a</sup>
• IB	2 (1.2%)	5 (4.4%)	
• II	7 (4.3%)	17 (14.8%)	
Histology			
• Endometrial cancer	152 (93.3%)	86 (74.8%)	
• Serous cancer	3 (1.8%)	21 (18.3%)	.001 <sup>a</sup>
• Carcinosarcoma	0 (0%)	5 (4.4%)	
• Clear-cell carcinoma	4 (2.5%)	1 (0.9%)	
• Mixed	4 (2.5%)	2 (1.9%)	

Data are presented as median (±SD) or percentage in case of categories. Significance level was calculated with the *t* test for continuous data and Fisher exact test for categorical variables.

BMI, body mass index; FIGO, International Federation of Gynecology and Obstetrics; LVSI, lymphovascular space invasion; SD, standard deviation.

<sup>a</sup> Statistically significant result.

Gorostidi. Transperitoneal vs extraperitoneal approach for aortic sentinel node detection in endometrial cancer. *Am J Obstet Gynecol Glob Rep* 2022.

SLNs) was removed with both approaches; a median of 2 (IQR, 25–75; 2–3 SLNs) aortic nodes were removed with the transperitoneal approach and a median of 3 (IQR, 25–75; 2–3 SLNs)

with the extraperitoneal approach. The global median of removed SLNs (pelvic and aortic) was 4 in both approaches (IQR, 25–75; 3–5 SLNs by transperitoneal approach; and IQR, 25–75; 3–6

SLNs by extraperitoneal approach). No significant differences were identified.

A positive SLN was detected in isolation in the aortic area in 11 patients, representing 4.3% of the sample and

**TABLE 2****Global, aortic, pelvic, and bilateral pelvic detection rates in the transperitoneal, extraperitoneal, and combined groups**

DR	EC DR	Transperitoneal	Extraperitoneal	Fisher exact test
Global	93.2%	93.9%	92.2%	$P=.634$ (ns)
Aortic	66.9%	65.0%	69.6%	$P=.441$ (ns)
Pelvic	90.3%	92.0%	87.0%	$P=.224$ (ns)
Pelvic bilateral	68.0%	71.2%	63.5%	$P=.193$ (ns)

DR, detection rate; EC, endometrial cancer; ns, nonsignificant.

Gorostidi. Transperitoneal vs extraperitoneal approach for aortic sentinel node detection in endometrial cancer. *Am J Obstet Gynecol Glob Rep* 2022.

24.4% of the total number of patients with positive nodes (Table 5).

The results of the diagnostic test for the transperitoneal approach were sensitivity (Se) of 100% (95% CI, 81.6–100), specificity (Sp) of 100% (95% CI, 96.2–100), negative predictive value (NPV) of 100% (95% CI, 96.2–100), and positive predictive value (PPV) of 100% (95% CI, 81.6–100). For the extraperitoneal approach, these were Se of 96.6% (95% CI, 82.8–99.4), Sp of

100% (95% CI, 97.2–100), NPV of 99.3% (95% CI, 96.0–99.9), and PPV of 100% (95% CI, 87.9–100).

**Discussion**

This study evaluated the differences between the transperitoneal and retroperitoneal approaches in the detection of SLNs at the paraaortic level in terms of DR and the anatomic location of the nodes. Detection was similar in both cases: 65% and 69.6%, respectively;

however, the location varied according to the access approach.

This study is a post hoc analysis of the original prospective study conducted at our center for the evaluation of the SLN technique by dual injection with the aim of identifying the 3 main uterine drainage pathways: high parametrial, low parametrial, and infundibulopelvic pathways.<sup>9</sup> With regard to identification of the infundibulopelvic pathway, we indicate the advantages of

**TABLE 3****Location and number of aortic sentinel lymph nodes by surgical approach**

Right SLNs	Transperitoneal	Retroperitoneal	Total
0	69 (45.1%)	74 (69.8%)	143 (55.2%)
1	50 (32.7%)	21 (19.8%)	71 (27.4%)
2	27 (17.6%)	9 (8.5%)	36 (13.9%)
3	5 (3.3%)	2 (1.9%)	7 (2.7%)
4	1 (0.7%)	0 (0%)	1 (0.4%)
5	1 (0.7%)	0 (0%)	1 (0.4%)
Total	153	106	259
Left SLNs			
0	86 (56.2%)	37 (34.9%)	123 (47.5%)
1	41 (26.8%)	28 (26.4%)	69 (26.6%)
2	17 (11.1%)	26 (24.5%)	43 (16.6%)
3	5 (3.3%)	12 (11.3%)	17 (6.6%)
4	2 (1.3%)	2 (1.9%)	4 (1.5%)
5	2 (1.3%)	1 (0.9%)	3 (1.2%)
Total	153	106	259

Right SLNs: laterocaval, precaval, and interaortocaval SLNs neg/isolated tumoral cells/micromets and macromets. Left SLNs: preaortic and lateroaortic SLNs neg/isolated tumoral cells/micromets and macromets.

SLN, sentinel lymph node.

Gorostidi. Transperitoneal vs extraperitoneal approach for aortic sentinel node detection in endometrial cancer. *Am J Obstet Gynecol Glob Rep* 2022.

**TABLE 4****Location and number of aortic sentinel lymph nodes with respect to the inferior mesenteric artery by surgical approach**

Inframesenteric SLNs	Transperitoneal	Retroperitoneal	Total
0	54 (35.3%)	37 (34.9%)	91 (35.1%)
1	53 (34.6%)	45 (42.5%)	98 (37.8%)
2	35 (12.9%)	19 (17.9%)	54 (20.9%)
3	8 (5.2%)	2 (1.9%)	10 (3.9%)
4	2 (1.3%)	2 (1.9%)	4 (1.5%)
5	1 (0.7%)	1 (0.9%)	2 (0.8%)
Total	153	106	259
Supramesenteric SLNs			
0	96 (62.8%)	54 (50.9%)	150 (57.9%)
1	42 (27.5%)	34 (32.1%)	76 (29.3%)
2	12 (7.8%)	16 (15.1%)	28 (10.8%)
3	2 (1.3%)	2 (1.9%)	4 (1.5%)
4	1 (0.7%)	0 (0%)	1 (0.4%)
Total	153	106	259

SLN, sentinel lymph node.

Gorostidi. Transperitoneal vs extraperitoneal approach for aortic sentinel node detection in endometrial cancer. *Am J Obstet Gynecol Glob Rep* 2022.**TABLE 5****Isolated aortic, pelvic, and pelvic and aortic sentinel lymph node metastases by surgical approach**

SLN metastasis	Total EC n (% , % of N+)	Transperitoneal approach n (% , % of N+)	Extraperitoneal approach n (% , % of N+)	P value
<b>Total</b>				
• Isolated aortic metastasis	11 (4.3%, 24.4%)	5 (3.3%, 29.4%)	6 (5.7%, 20.6%)	.365
• Isolated pelvic metastasis	26 (10.0%, 57.8%)	8 (5.2%, 47.1%)	18 (17.0%, 61.7%)	.003 <sup>a</sup>
• Pelvic and aortic metastases	8 (3.1%, 17.8%)	4 (2.6%, 23.5)	4 (3.8%, 13.7%)	.720
<b>Total SLN metastases</b>	<b>45 (17.4%)<sup>a</sup></b>	<b>17 (11.1%)<sup>a</sup></b>	<b>28 (26.5%)<sup>a</sup></b>	

EC, endometrial cancer; SLN, sentinel lymph node.

<sup>a</sup> Statistically significant resultGorostidi. Transperitoneal vs extraperitoneal approach for aortic sentinel node detection in endometrial cancer. *Am J Obstet Gynecol Glob Rep* 2022.

cervical injection, with excellent drainage in the high and low parametrial pathways, over fundic injection.

The 2 analyzed groups were not homogeneous, which is explained by the different preoperative risk stratification of their tumors; this could have led to biases in the evaluation of the results because our approach differed according to this stratification. For this reason, differences between the 2 populations were to be expected, although it was not

expected that this would influence the anatomic location of the aortic SLN.

The reason for the difference in the selection of surgical approach is that the extraperitoneal approach is traditionally performed in our center for aortocaval lymphadenectomy because it facilitates the approach to the infrarenal lymph node areas considered particularly important in high-risk EC<sup>10</sup> and allows moving the intestinal loops (which hinder surgery, especially in obese women

in whom this type of cancer is characteristic) away from the field.<sup>11</sup> Conversely, we consider that women who do not have an indication for aortocaval lymphadenectomy because of lack of risk factors should not undergo the greater dissection applied with this approach, nor the required placement of 2 additional trocars. In this regard, it should be noted that the aortic DRs were similar.

The search for the SLN at the pelvic level is performed immediately after

identification of the aortic SLN in the transperitoneal approach, but completing the aortocaval lymphadenectomy needs to be delayed if extraperitoneal access is used. This fact could have influenced both the DRs at this level and the number of SLNs obtained; however, transperitoneal and extraperitoneal pelvic DRs were 92.0% and 87.0%, respectively, with no significant differences. Although there was an increase in bilateral pelvic detection in the transperitoneal approach (71.2% vs 63.5%), this was not statistically significant, and thus we are not able to conclude whether the delay in the search for the pelvic SLN owing to the performance of an extraperitoneal aortic lymphadenectomy, can contribute to a lower rate of pelvic detection. Despite this, the detection figures are within the standard of most published studies,<sup>12–14</sup> without reaching the excellent and desirable bilateral pelvic DRs obtained in the SHREC study.<sup>15</sup> SLN detection can be maximized, with maximum interest in high-risk group, grade 3, and nonendometrioid histologies following specific algorithms, such as the one described by Bollino et al.<sup>16</sup> The figures for Se, NPV, and false negatives in high-risk cases are in line with the latest published studies.<sup>13,15,17</sup>

The number of aortocaval nodes obtained by the extraperitoneal approach is reported to be higher,<sup>18,19</sup> especially in higher-body mass index patients,<sup>11</sup> although there are studies where no significant differences are found.<sup>6</sup> There is no reason to expect the number of SLNs obtained at this level to vary, which is what we found in our study: 1 SLN was found in most cases, although occasionally we identified >1 node, with the 75th percentile of our study showing 3 aortic SLNs.

The greater localization of “right” nodes (laterocaval, precaval, and interaortocaval SLNs) in the transperitoneal approach (54.9% vs 30.2%) is striking. This is probably because of a better visualization of the anterior aspect of the great vessels, especially the laterocaval and interaortocaval SLNs, and vice versa, the greater localization of “left” nodes (preaortic and lateroaortic

SLNs) in the retroperitoneal approach (65.1% vs 43.8%). Both differences were statistically significant, undoubtedly because of better access to the lateroaortic and infrarenal region by retroperitoneal approach, and the subsequent performance of lymphadenectomy. The SLN detection technique does not allow us to easily identify the drainage pathways at the aortic level, which complicates the identification of the first lymph node, consequently raising doubts on whether the true SLN and not a “green node” has been identified. The difficulty of identifying and following the drainage pathways with precision is undoubtable in the aortocaval region, as opposed to the pelvis, where it is easier to follow the drainage pathway and identify the first and secondary stations. It is a fact that aortocaval lymph node drainage involves a more complex network compared with pelvic drainage, and is anatomically more complicated to follow.<sup>20</sup> This disadvantage could lead to the identification of false aortic SLNs.

Nevertheless, in our study we demonstrated that we correctly identified aortic lymph node disease (even in cases of microscopic or isolated disease), with only 1 false-negative case, which supports the validity of our technique.

Although ICG as a tracer allows excellent visualization of nodal drainage, it migrates rapidly throughout the nodal chain, ultimately revealing a complete nodal lymphogram (unlike other tracers such as technetium), and the use of combined tracers may be justified to improve these results.

We found no significant differences in identifying SLNs above or below the IMA, nor in the DR of isolated aortic metastasis between the transperitoneal and retroperitoneal approach (5.7% and 3.3%, respectively, corresponding to 20.6% and 29.4%, respectively, of the total number of women with positive nodes). The higher percentage of isolated pelvic metastases found with the extraperitoneal approach is striking, with no adequate explanation for this finding other than the greater probability of lymph node involvement because of the higher preoperative risk.

The number of isolated aortic metastases found was similar with both approaches. Although the percentage of patients with nodal involvement in the low-risk group was lower (7.3% vs 26.7% after ultrastaging in our series), the percentage of isolated aortic involvement was similar in low- and high-risk groups. Similar findings have been reported in a retrospective analysis of 2767 patients with nodal involvement from the Surveillance, Epidemiology, and End Results database (or the SEER database).<sup>21</sup> With some groups, as with ours, efforts were made to detect direct drainage pathways to the aortocaval region, with good results at this level<sup>22,23</sup>; however, the relevance of aortic SLN detection in different risk groups is a controversial issue.<sup>20</sup> We also detected a higher percentage of isolated pelvic metastases with the extraperitoneal approach, with the only explanation being the higher detection of isolated pelvic ITC in high-risk EC.

This study has the limitation of being a post hoc study, not designed to resolve the differences between the 2 routes, and exposed to bias owing to a nonhomogeneous population. However, it is not expected that the DR or anatomic location of the nodes would necessarily be different for this reason. In fact, the main limitation of this study was the dilemma on the definition of aortic SLN used methodologically and whether it should be considered a true SLN, given that although we can clearly observe the infundibulopelvic dissemination pathway, we cannot differentiate whether the afferent channel reaching the aortic SLN comes from the pelvic pathway and results in second-echelon green nodes (false SLNs) or from lymphatics in the infundibulopelvic ligament (potentially true SLNs) or both (impossible-to-define true SLNs). In fact, delaying the removal of the aortic SLN may cause the tracer to eventually produce a lymphography of the entire lymph node chain. For this reason, it is important to selectively remove the first node of the drainage chain as defined in the SLN concept, which for obvious reasons is more difficult to perform at the aortic level. This could have increased our false-negative

rate after the detection of the pelvic SLN because its search was delayed in the extraperitoneal vs transperitoneal technique; however, the rate was not altered. The strength of this study is its prospective, consecutive-patient design and the high number of patients collected and assessed over 5.5 years. Another fact to highlight is that this study improved on the existing evidence on the differences between the extraperitoneal and transperitoneal approach.

Although our results at the aortic level have been excellent, documenting no false negatives in the detection of isolated aortic metastases, and additionally detecting aortic lymph node metastases that are very difficult to detect by cervical injection, we could not methodologically ensure that every defined aortic SLN was a true SLN. In fact, although isolated aortic involvement in patients with lymph node involvement is as high as 1 in 4 patients, the overall number of patients with positive nodes is relatively low in EC, and it is possible that the removed aortic SLNs do not always correspond to the true SLNs. The differences found between the 2 approaches support this hypothesis. We could have defined these nodes as green nodes, but this does not correspond either to the purpose of this investigation or to the results obtained in this study.

Exclusive injection in the infundibulopelvic ligament could solve the problem, but it would obviate the main drainage pathway to the pelvic nodes and the objective of this technique, which is to add drainage pathways and obtain the most realistic information on lymph node involvement.

Future studies should primarily evaluate the correct demonstration of the identification of the true aortic SLN (perhaps using a tracer that does not migrate to successive nodal stations or dual tracers), and the rate of aortic SLN detection and localization by both approaches and their impact on morbidity and other perioperative outcomes in homogeneous populations with EC.

## Conclusion

The rates of detection of aortic SLNs by transperitoneal and extraperitoneal

approaches are similar, with no impact on subsequent pelvic detection. The transperitoneal route detects more latero-caval, precaval, and interaortocaval SLNs, whereas the extraperitoneal route detects more preaortic and left latero-aortic SLNs. ■

## ACKNOWLEDGMENTS

We would like to thank the Gynecological Oncology unit of the Donostia University Hospital and all women who took part in this study.

## Supplementary materials

Supplementary material associated with this article can be found in the online version at [doi:10.1016/j.xagr.2022.100120](https://doi.org/10.1016/j.xagr.2022.100120).

## REFERENCES

1. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2018. *CA Cancer J Clin* 2018;68:7–30.
2. Amant F, Mirza MR, Koskas M, Creutzberg CL. Cancer of the corpus uteri. *Int J Gynaecol Obstet* 2018;143(Suppl2):37–50.
3. 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;216:459–76. e10.
4. Holloway RW, Abu-Rustum NR, Backes FJ, et al. Sentinel lymph node mapping and staging in endometrial cancer: a Society of Gynecologic Oncology literature review with consensus recommendations. *Gynecol Oncol* 2017;146:405–15.
5. Concin N, Matias-Guiu X, Vergote I, et al. ESGO/ESTRO/ESP guidelines for the management of patients with endometrial carcinoma. *Int J Gynecol Cancer* 2021;31:12–39.
6. Díaz-Feijoo B, Correa-Paris A, Pérez-Benavente A, et al. Prospective randomized trial comparing transperitoneal versus extraperitoneal laparoscopic aortic lymphadenectomy for surgical staging of endometrial and ovarian cancer: the STELLA trial. *Ann Surg Oncol* 2016;23:2966–74.
7. Ruiz R, Gorostidi M, Jaunarena I, Goiri C, Aguerre J, Lekuona A. Sentinel node biopsy in endometrial cancer with dual cervical and fundal indocyanine green injection. *Int J Gynecol Cancer* 2018;28:139–44.
8. Colombo N, Creutzberg C, Amant F, et al. ESMO-ESGO-ESTRO consensus conference on endometrial cancer: diagnosis, treatment and follow-up. *Int J Gynecol Cancer* 2016;26:2–30.
9. Geppert B, Lönnerfors C, Bollino M, Archvo A, Persson J. A study on uterine lymphatic anatomy for standardization of pelvic sentinel lymph node detection in endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 2017;145:256–61.
10. Mariani A, Dowdy SC, Cliby WA, et al. Prospective assessment of lymphatic dissemination in endometrial cancer: a paradigm shift in surgical staging. *Gynecol Oncol* 2008;109:11–8.
11. O'Hanlan KA, Sten MS, O'Holleran MS, Ford NN, Struck DM, McCutcheon SP. Infrarenal lymphadenectomy for gynecological malignancies: two laparoscopic approaches. *Gynecol Oncol* 2015;139:330–7.
12. Rossi EC, Kowalski LD, Scalici J, et al. A comparison of sentinel lymph node biopsy to lymphadenectomy for endometrial cancer staging (FIRES trial): a multicentre, prospective, cohort study. *Lancet Oncol* 2017;18:384–92.
13. Soliman PT, Westin SN, Dioun S, et al. A prospective validation study of sentinel lymph node mapping for high-risk endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 2017;146:234–9.
14. Ballester M, Dubernard G, Lécure F, et al. Detection rate and diagnostic accuracy of sentinel-node biopsy in early stage endometrial cancer: a prospective multicentre study (SENTI-endo). *Lancet Oncol* 2011;12:469–76.
15. Persson J, Salehi S, Bollino M, Lönnerfors C, Falconer H, Geppert B. Pelvic Sentinel lymph node detection in High-Risk Endometrial Cancer (SHREC-trial)-the final step towards a paradigm shift in surgical staging. *Eur J Cancer* 2019;116:77–85.
16. Bollino M, Geppert B, Lönnerfors C, Falconer H, Salehi S, Persson J. Pelvic sentinel lymph node biopsy in endometrial cancer—a simplified algorithm based on histology and lymphatic anatomy. *Int J Gynecol Cancer* 2020;30:339–45.
17. Cusimano MC, Vicus D, Pulman K, et al. Assessment of sentinel lymph node biopsy vs lymphadenectomy for intermediate- and high-grade endometrial cancer staging. *JAMA Surg* 2021;156:157–64.
18. Díaz-Feijoo B, Bebia V, Hernández A, et al. Surgical complications comparing extraperitoneal vs transperitoneal laparoscopic aortic staging in early stage ovarian and endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 2021;160:83–90.
19. Pakish J, Soliman PT, Frumovitz M, et al. A comparison of extraperitoneal versus transperitoneal laparoscopic or robotic para-aortic lymphadenectomy for staging of endometrial carcinoma. *Gynecol Oncol* 2014;132:366–71.
20. Gorostidi M, Ruiz R. Sentinel-lymph-node mapping in endometrial cancer. *Lancet Oncol* 2017;18:e235.
21. Guo J, Qian H, Ma F, Zhang Y, Cui X, Duan H. The characteristics of isolated para-aortic lymph node metastases in endometrial cancer and their prognostic significance. *Ther Adv Med Oncol* 2020;12:1758835920933036.
22. Eoh KJ, Lee YJ, Kim HS, et al. Two-step sentinel lymph node mapping strategy in endometrial cancer staging using fluorescent imaging: a novel sentinel lymph node tracer injection procedure. *Surg Oncol* 2018;27:514–9.
23. Gezer Ş, Duman Öztürk S, Hekimsoy T, et al. Cervical versus endometrial injection for sentinel lymph node detection in endometrial cancer: a randomized clinical trial. *Int J Gynecol Cancer* 2020;30:325–31.

Aortic sentinel node detection in endometrial cancer: 6-year prospective study.

Mikel Gorostidi, Ruben Ruiz, Juan Cespedes, Ibon Jaunarena, Paloma Cobas, Arantxa Lekuona, Irene Diez-Itza.

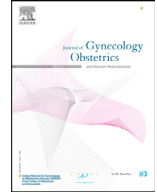
J Gynecol Obstet Hum Reprod. 2023 May;52(5):102584. doi: 10.1016/j.jogoh.2023.102584. Epub 2023 Apr 7. PMID: 37030506.



ELSEVIER

Contents lists available at ScienceDirect

# Journal of Gynecology Obstetrics and Human Reproduction

journal homepage: [www.elsevier.com](http://www.elsevier.com)

Original Article

## Aortic sentinel node detection in endometrial cancer: 6 year prospective study



Mikel Gorostidi<sup>a,b,c,1,\*</sup>, Ruben Ruiz<sup>a,1</sup>, Juan Cespedes<sup>a</sup>, Ibon Jaunarena<sup>a,b</sup>, Paloma Cobas<sup>a</sup>, Arantxa Lekuona<sup>a,b,c</sup>, Irene Diez-Itza<sup>a,b,c</sup>

<sup>a</sup> Hospital Universitario Donostia, San Sebastián, Spain<sup>b</sup> BIODONOSTIA Health Research Institute, San Sebastián, Spain<sup>c</sup> Basque Country University, Leioa, Spain

## ARTICLE INFO

## Article History:

Received 29 February 2023

Revised 29 March 2023

Accepted 30 March 2023

Available online 7 April 2023

## Keywords:

Sentinel node

Endometrial cancer

Indocyanine green

Lymphadenectomy

## ABSTRACT

**Objective:** The aim of this study was to describe our final results using dual cervical and fundal indocyanine green injection for the detection of sentinel lymph nodes (SLNs) in endometrial cancer along parametrial and infundibular drainage pathways.

**Methods:** We conducted a prospective observational study between 26 June 2014 and 31 December 2020 enrolling 332 patients that underwent laparoscopic surgery for endometrial cancer at our hospital. In all cases, we performed SLN biopsy with dual cervical and fundal indocyanine green injection identifying pelvic and aortic SLNs. All SLNs were processed with an ultrastaging technique. A total of 172 patients also underwent total pelvic and para-aortic lymphadenectomy.

**Results:** The detection rates were as follows: 94.0% overall for SLNs; 91.3% overall for pelvic SLNs; 70.5% for bilateral SLNs; 68.1% for para-aortic SLNs, and 3.0% for isolated paraaortic SLNs. We found lymph node involvement in 56 (16.9%) cases, macrometastasis in 22, micrometastasis in 12 and isolated tumor cells in 22. Fourteen patients had isolated aortic nodal involvement, representing 25% of the positive cases. There was one false negative (SLN biopsy negative but lymphadenectomy positive). Applying the SLN algorithm, the sensitivity of the dual injection technique for SLN detection was 98.3% (95% CI 91–99.7), specificity 100% (95% CI 98.5–100), negative predictive value 99.6% (95% CI 97.8–99.9), and positive predictive value 100% (95% CI 93.8–100). Overall survival at 60 months was 91.35%, with no differences between patients with negative nodes, isolated tumor cells and treated nodal micrometastasis.

**Conclusions:** Dual sentinel node injection is a feasible technique that achieves adequate detection rates. Additionally, this technique allows a high rate of aortic detection, identifying a non-negligible percentage of isolated aortic metastases. Aortic metastases in endometrial cancer account for as many as a quarter of the positive cases and should be considered, especially in high-risk patients.

© 2023 Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

## Introduction

Endometrial cancer (EC) is the most common gynecologic cancer in developed countries [1]. Most cases are diagnosed in early stages (75%), with a 5-year overall survival (OS) of 74–91% [2]. The standard surgical treatment for patients with EC apparently limited to the uterus includes total simple hysterectomy, bilateral salpingo-oophorectomy and lymph node assessment, except in low-risk cases (FIGO stage IA, grade 1/2) [3,4]. Lymph node involvement in EC is the most important factor for prognosis and tailoring adjuvant treatment. The

overall risk of lymph node involvement is relatively low, ranging from 0.8–3.9% for low-risk tumors to around 15.4% for high- and intermediate-risk tumors [5] as defined by European Society for Medical Oncology - European Society of Gynaecological Oncology - European Society for Radiology and Oncology (ESMO-ESGO-ESTRO) risk criteria [6].

SLN biopsy can be considered for staging in low-to-intermediate risk patients and an acceptable alternative to systematic lymphadenectomy in patients with intermediate-to-high or high risk stage I/II EC [2,7], with a higher rate of detection of nodal disease and less morbidity [8]. Treatment protocols for EC including SLN biopsy have been well defined by the scientific societies [9].

These protocols do not include the assessment of para-aortic nodal status [10]. Authors who omit aortic nodal assessment claim that isolated aortic metastasis is very unlikely and therefore the risk

\* Corresponding author at: Departamento de Obstetricia y Ginecología, Hospital Universitario Donostia, P. Beguiristain s/n, 20014 San Sebastián, Spain.

E-mail address: [mgorostidi@sego.es](mailto:mgorostidi@sego.es) (M. Gorostidi).

<sup>1</sup> Dr. M. Gorostidi and Dr. R. Ruiz are co-first authors, as they contributed equally to the manuscript.

**Table 1**

Characteristics of the population. Data are presented as a mean (+/-SD) for continuous variables and a percentage for categorical variables. All cases with type II histology are considered grade G3 in the table. FIGO: International Federation of Gynecology and Obstetrics.

	Mean or %
n	332
Age (years)	62.9 (+/-10.3)
Body mass index (kg/m <sup>2</sup> )	28.2 (+/- 5.6)
Length of hospital stay (days)	2.1 (+/-1.3)
Uterus weight (g)	130.3 (+/-81.5)
Tumor size (mm)	32.4 (+/-15.7)
Tumor grade	
G1	168 (50.8%)
G2	88 (26.6%)
G3	75 (22.7%)
Lymphovascular space invasion	71 (21.39%)
Myometrial Invasion	
No invasion	28 (8.4%)
< 50%	211 (63.6%)
≥ 50%	93 (28.0%)
Preoperative risk	
Low risk	160 (48.2%)
High risk	172 (51.8%)
Lymphadenectomy node count	
Pelvic	14.4 (+/-6.6)
Aortic	14.0 (+/-6.0)
FIGO stage	
IA	289 (87.1%)
IB	12 (3.6%)
II	28 (8.4%)
IIIA	3 (0.9%)
Histology	
Atypical hyperplasia	1 (0.3%)
Endometrial cancer	285 (86.1%)
Serous cancer	26 (7.8%)
Carcinosarcoma	7 (2.1%)
Clear cell carcinoma	6 (1.8%)
Mixed	6 (1.8%)

of missing disease is negligible [11,12]. But this assertion is controversial, especially in high-risk tumors, and the decision on whether to perform aortic lymphadenectomy for nodal evaluation is generally left to the discretion of the surgeon.

The aims of this study were to assess the feasibility of aortic SLN detection, pelvic and para-aortic SLN detection rate (DR), and location of pelvic and aortic SLNs and to describe overall survival, with dual tracer injection. We also aimed to determine the rates of isolated aortic SLN detection and isolated aortic metastasis in operable EC.

## Material and methods

In April 2014, we initiated a prospective interventional clinical trial (RRS-ECG-2014) approved by Donostia University Hospital Ethics Committee. Patients with apparently early EC were enrolled between 26 June 2014 and 31 December 2020.

All women undergoing laparoscopic surgery for biopsy-confirmed EC were invited to join the study. Women were considered eligible if

they had early-stage (I-II) EC based on imaging tests, underwent surgical intervention, and before inclusion in the study, gave written informed consent, including for SLN biopsy for research purposes.

We have described the technique, preoperative workup and exclusion criteria elsewhere [13]. Patients were divided into two groups according to preoperative magnetic resonance imaging (MRI) and biopsy results. A thoraco-abdomino-pelvic CT was performed in all patients with unfavorable histologies, G3 or tumor spread to the uterine serosa or beyond the uterus in any of the imaging tests performed. Low-risk patients, with histologic grade G1-2 endometrioid disease and less than 50% myometrial invasion as assessed with MRI, underwent SLN biopsy of the pelvic and para-aortic area, followed by hysterectomy and bilateral salpingo-oophorectomy with intraoperative frozen section analysis (International Federation of Gynecology and Obstetrics [FIGO] stage IA G1-2) [14]. The high-risk group also underwent SLN biopsy of the pelvic and para-aortic area, but in these cases, this was followed by full pelvic and para-aortic lymphadenectomy, as well as hysterectomy and bilateral oophorectomy. In patients with serous or carcinosarcoma histology, infracolic omentectomy and peritoneal biopsies were also performed.

Adjuvant treatment was administered according to postoperative risk stratification to tailor adjuvant treatment of ESGO-ESTRO-ESP guidelines [9]. In cases classified as high risk, sequential chemotherapy and radiotherapy were administered. In cases of paraaortic lymph node involvement (FIGO IIIC2), extension was administered to the aortic chain.

Beyond pelvic and para-aortic SLN DRs and SLN location, other primary outcomes were overall survival, and indicators of the diagnostic performance of the procedure (sensitivity, specificity, positive and negative predictive values, and false-negative rate). We also analyzed detection failures corrected by the SLN algorithm, isolated aortic SLN detection and isolated aortic metastasis.

The data were analyzed with Stata 15 statistical software (STATA Corp LCC, TX, USA), calculating means and standard deviations, or medians and 25th-75th percentile (interquartile) ranges (IQRs) for quantitative variables and percentages for categorical variables. Means were compared using Student's t-tests and percentages using two-tailed chi-squared tests. The significance level was set at  $p < 0.05$ . The diagnostic performance of aortic SLN detection was assessed considering lymphadenectomy as the gold standard. Survival was analyzed using the Kaplan-Meier method and the log-rank test.

## Results

A total of 332 women were included and divided into low- ( $n = 160$ ; 48.2%) and high- ( $n = 172$ ; 51.8%) risk groups. Table 1 summarizes their demographic characteristics and the distribution of the variables studied.

SLNs were detected in 312 patients, representing an overall DR of 94.0% (312/332). The aortic, pelvic, and bilateral pelvic DRs were 68.1%, 91.3% and 70.5% respectively (Table 2). There were no significant differences in DRs between the two risk groups (two-tailed

**Table 2**  
Detection rates overall and in low- and high-risk groups.

Detection Rate	Endometrial Cancer (EC)	Low Risk EC	High Risk EC	Low vs High risk (Two-tailed X <sup>2</sup> test)
Overall	<b>94.0% (312/332)</b>	94.4% (151/160)	93.6% (161/172)	$p = 0.768$
Aortic	<b>68.1% (n = 226/332)</b>	68.8% (110/160)	67.4% (116/172)	$p = 0.798$
Pelvic	<b>91.3% (303/332)</b>	93.1% (149/160)	89.5% (154/172)	$p = 0.247$
Pelvic bilateral	<b>70.5% (234/332)</b>	74.4% (119/160)	66.9% (115/172)	$p = 0.134$
Aortic+pelvic bilateral	<b>65.06% (178/332)</b>	67.5% (92/160)	50% (86/172)	$p = 0.171$
Isolated aortic	<b>3.01% (n = 10/332)</b>	2.50% (4/160)	3.49% (66/172)	$p = 0.599$



**Table 3**  
Isolated and joint metastases in the pelvic and aortic areas: number and percentage of positive cases overall and with respect to all positive cases. Micro: micrometastasis; Macro: macrometastasis; ITC: isolated tumor cell

Lymph Node Involvement	n	Macro	Micro	ITC	% Macro/Micro/ITC	%Macro/Micro	% Of positive nodes
<b>All tumors (n = 332)</b>							
Isolated aortic metastasis	14	5	2	7	4.2%	2.1%	25%
Isolated pelvic metastasis	32	9	8	15	9.6%	5.1%	57.1%
Pelvic & aortic metastasis	10	8	2	0	3.0%	3.0%	17.9%
<b>ALL CASES OF LYMPH NODE METASTASIS</b>	<b>56</b>	<b>22</b>	<b>12</b>	<b>22</b>	<b>16.9%</b>	<b>10.2%</b>	<b>100%</b>
<b>Low risk (n = 160)</b>							
Isolated aortic metastasis	3	0	1	2	1.9%	0.6%	21.4%
Isolated pelvic metastasis	9	2	2	5	5.6%	2.5%	64.3%
Pelvic & aortic metastasis	2	1	1	0	1.3%	1.3%	14.3%
<b>ALL CASES OF LYMPH NODE METASTASIS</b>	<b>14</b>	<b>3</b>	<b>4</b>	<b>7</b>	<b>8.8%</b>	<b>4.4%</b>	<b>100%</b>
<b>High risk (n = 172)</b>							
Isolated aortic metastasis	11	5	1	5	6.4%	3.5%	26.2%
Isolated pelvic metastasis	23	7	6	10	13.4%	7.6%	54.8%
Pelvic & aortic metastasis	8	7	1	0	4.7%	4.7%	19.1%
<b>ALL CASES OF LYMPH NODE METASTASIS</b>	<b>42</b>	<b>19</b>	<b>8</b>	<b>15</b>	<b>24.4%</b>	<b>15.7%</b>	<b>100%</b>

chi-squared test). Further, aortic DRs did not differ significantly between transperitoneal (117/171) and extraperitoneal (109/161) approaches (two-tailed chi-squared test  $p = 0.888$ ). Most cases in which a transperitoneal approach was used were low risk (160/171) and all those in which an extraperitoneal approach was used were high risk.

Neither overall DRs ( $p = 0.348$ ) nor DRs for pelvic ( $p = 0.572$ ) or bilateral pelvic ( $p = 0.845$ ) SLNs were influenced by body mass index (BMI). On the other hand, the aortic DR did vary significantly with BMI (Student's  $t p = 0.0002$ ) and also stratifying patients by weight status (Fisher  $p = 0.011$ ) -underweight/normal weight, overweight or obese- with rates of 79.4%, 67.2% and 60.2%, respectively. A logistic

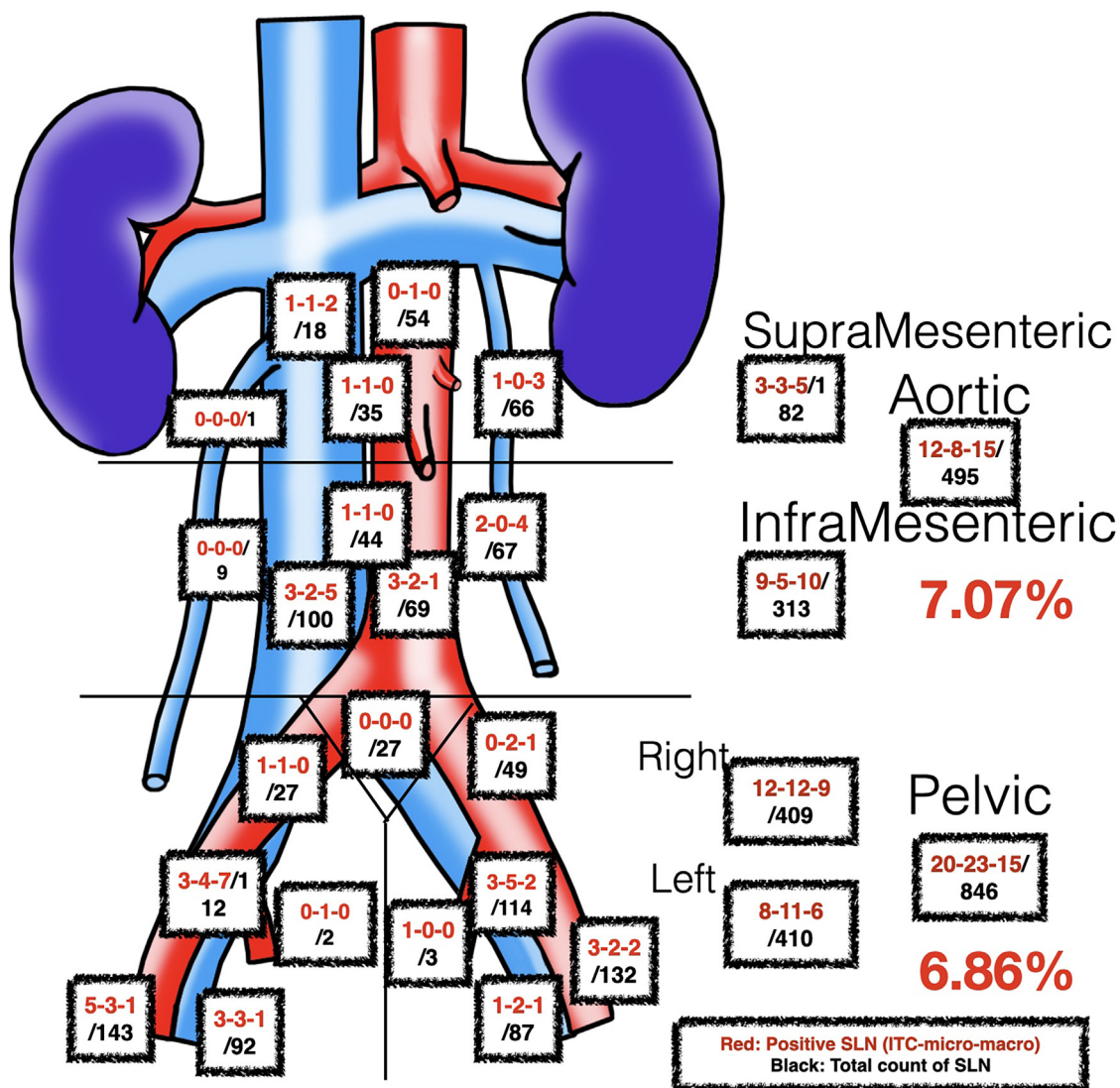


Fig. 1. Location of all detected SLNs (Sentinel Lymph Nodes) in black and positive SLNs in red.

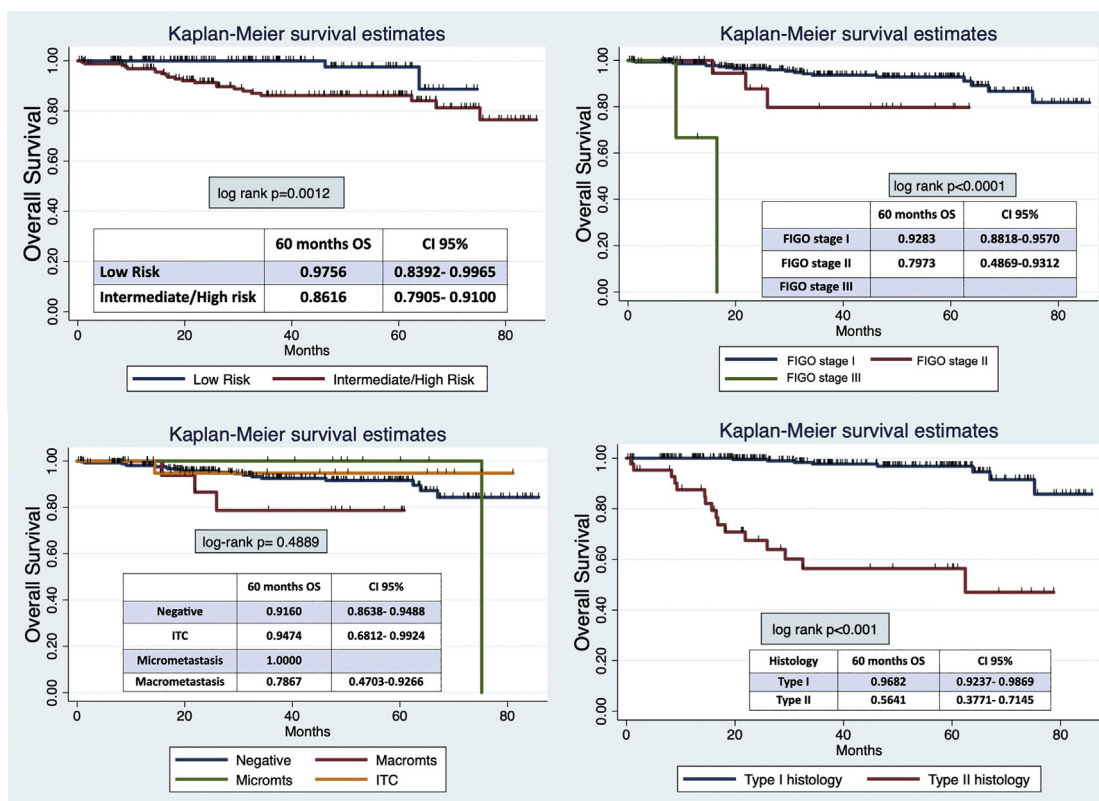


Fig. 2. Overall Survival by surgical risk stratification, FIGO stage, type of nodal metastases and histological type.

regression model was built for aortic detection including BMI, surgical approach (transperitoneal vs extraperitoneal), histological type, tumor size and age. Only BMI and age were significant in the multiple logistic regression when adjusting for the other variables (OR of 0.92 [95% CI 0.89-0.96] for BMI,  $p < 0.001$ , and OR of 0.96 [95% CI 0.93-0.98] for age,  $p < 0.001$ ).

A median of one aortic node (IQR: 0-1) and 2.5 pelvic nodes (IQR: 2-3) were removed, with SLNs being detected in all the three main areas explored (both left and right pelvic and aortic areas) in 65.1% (178/332) of cases. On the other hand, in 3% of cases, SLNs were detected exclusively in the aortic area, without any pelvic SLNs (10/332). Table 2.

We detected positive SLNs in 56 patients; both pelvic and aortic SLNs were positive in 10 cases; while only pelvic SLNs were positive in 32 and only aortic SLNs were positive in 14, these 14 cases representing 4.5% of the sample and 25% of all patients with positive nodes. In the entire sample, 13.5% of patients had pelvic lymph node involvement and 7.7% had aortic involvement. In the latter group, namely, those with negative pelvic SLNs and isolated positive aortic SLN metastases, a pelvic SLN was detected in both hemipelvis in 9 of 14 patients, 13 of them having at least unilateral pelvic detection. The rate of isolated aortic metastases was highest in patients with high-risk tumors, although there were also some cases in low-risk patients (Table 3).

Of the 56 patients with lymph node metastasis, 22 (7.1%) had macrometastases and 34 (10.9%) had low-volume disease, corresponding to micrometastases in 13 cases and isolated tumor cells in 21; detection of these cases of low-volume disease increased the diagnosis of lymph node disease 2.55-fold. Overall, 1342 SLNs were excised, 846 from the pelvic area and 495 from the aorta; of these, 90 were positive, with 30 cases of macrometastasis and 60 of low-volume disease (31 micrometastasis and 32 isolated tumor cells), these cases of low-volume disease increasing the rate of detection of lymph node metastasis 3.03-fold (Table S1). Fig. 1 shows the locations of all SLNs and those found to be positive. We observed no

lymph node metastasis among the 28 cases without myometrial tumor infiltration.

Among the 312 cases in which there was detection, 3 patients had a positive node that was not sentinel, but 2 of them were diagnosed intraoperatively, in both cases, due to the presence of a clinically suspicious node. Following the National Comprehensive Cancer Network (NCCN) guidelines and the SLN algorithm [10,15], one case remained a true false negative in our series and this was a patient deemed SLN negative in conventional histology and ultrastaging but found to have two isolated aortic metastases (2/18 aortic nodes and 0/13 pelvic nodes). Considering this single false negative (1.69%, 95% CI 0.3-9.0%) yielded a sensitivity of 98.3% (95% CI 91-99.7), specificity of 100% (95% CI 98.5-100), negative predictive value of 99.6% (95% CI 97.8-99.9), and positive predictive value of 100% (95% CI 93.8-100).

The survival rate of the study population at 60 months was 91.35%, with a mean follow-up of 34.45 months (IQR 18.18-58.48). The most marked differences were observed by histologic type, with a 60-month survival rate of 96.82% for type I tumors (endometrioid) and 56.41% for type II tumors (high grade, carcinosarcoma, clear or serous cells). Log rank tests identified significant differences by stage ( $p < 0.0001$ ), tumor grade ( $p < 0.0001$ ) and type ( $p < 0.0001$ ), preoperative risk group ( $p = 0.0012$ ), and age ( $p < 0.0007$ ), with poorer survival associated with late stage, higher grade and type 2 disease, as well as older age and higher preoperative risk, while no significant differences were as a function of lymphovascular space invasion (LVSI) ( $p < 0.9378$ ). Further, survival did not differ between patients without lymph node disease, those with isolated tumor cells and those with treated micrometastases (Fig. 2).

## Discussion

### Summary of main results

This prospective study demonstrates that the DRs of disease along parametrial pathways in EC can be improved by adding detection of

metastatic disease at the aortic level, obtaining an overall DR of 94%, and accounting for 25% of the positive cases in our series, considering both macrometastases and low-volume disease. In addition, we observed a significant difference in overall survival between patients with macroscopic and microscopic lymph node disease who had been treated, suggesting that similar overall survival can be obtained in patients with no lymph node involvement and patients with low-volume disease resected and treated at this level.

### Results in the context of published literature

Isolated aortic lymph node involvement in EC is considered relatively unusual [11] and it cannot be otherwise, because the overall rate of lymph node involvement in EC is low; being detected in around 10% of cases [5]; in our series, 16.9% if we include low-volume disease and 24.4% if we select only the high-risk cases. But it represents 25% of all the cases of positive nodes in isolation, and this rate is higher if we select high-risk cases and even more so if we include low-volume disease.

We obtained a median of 1 aortic and 2.5 pelvic SLNs. This is important because, in the pelvic region, it is relatively straightforward to follow the afferent lymphatic pathways and select the first drainage station of the upper and lower parametrial pathway, but this task is more complicated in the aortic region, where it is tricky to follow the lymphatic drainage pathways and obtain a precise identification of the SLN. One could argue whether this aortic SLN is a "true aortic SLN" and not a secondary station, since its unequivocal identification would rely on single tracer injection in the infundibulum, and the characteristic dispersion by successive nodal stations of the indocyanine green tracer is well known, as in lymphography, while other tracers remain in the first drainage station. But the aim of our study was not to detect this node in isolation, but rather to add aortic lymph node metastases to the high DRs of disease along the parametrial pathway, which is more frequent and easier to detect.

In the low-risk group, we did not find isolated aortic macrometastases, and found only one case of micrometastasis. Perhaps, the detection of aortic SLNs could be avoided in this group (although cases of isolated aortic macrometastases account for 13.6% of the patients with macro/micrometastasis in this risk group). The same could not be argued for the high-risk group, in which isolated aortic macro and micrometastases occurred in 6 (22.2%) of the 27 patients with macro or micro positive nodes, who had their stage and complementary treatment modified for this reason and in whom metastatic disease would not have been detected with the currently accepted technique of SLN mapping with cervical injection.

Further, we lack data on low-volume disease in non-pelvic sentinel nodes, and considering the rates described by other authors, such disease would decrease the percentage of true isolated aortic SLN metastasis by around 30% [16,17]. On the other hand, we are also unaware whether low-volume disease would be found in the remaining non-sentinel aortic lymphadenectomy with negative pelvic nodes, and such disease would increase this percentage.

Regarding node location, our data are consistent with those of other authors [18,19], most SLNs being found at the obturator, external iliac and interiliac levels in the pelvic region. We have not found any positive nodes in the presacral area in the pelvis or at the latero-caval area in the aortic region.

In our series, survival in our series was associated, as expected, with preoperative risk stratification, FIGO stage and histologic type, although it was not associated with LVSI (which included patients with isolated and substantial involvement), perhaps because since December 2021, with the change in the ESGO-ESMO-ESP criteria(7), value has only been given to substantial LVSI. What has been striking in our series is the similarity in survival between patients with micrometastases and those who were node negative or had only isolated tumor cells. These results are comparable to those obtained by other

authors who have observed that disease-free survival in patients with micrometastases treated with adjuvant therapy is similar to that of node negative patients and significantly better than that of patients with untreated micrometastases [20], supporting the view that undetected and untreated micrometastases in EC are associated with shorter survival [21,22]. To date, however, no prospective comparative studies have assessed whether treatment of micrometastases raises survival rates to match those in the absence of metastases.

### Strengths and weaknesses

One of the limitations of our study lies in the difficulty of asserting infallible detection of "true aortic SLNs". Although in the control aortic lymphadenectomy performed in all cases with an adequate number of nodes removed (mean of 14 aortic nodes) we had no more than 1 false negative at the beginning of our learning curve, and this leads us to believe that nodes were correctly identified, it cannot be ruled out that in a non-negligible number of cases another node was the real SLN. The non-detection of medians of two aortic SLNs, left and right, following both drainage pathways of the infundibulum could help confirm their correct identification, as well as increase detection of left aortic SLNs if an extraperitoneal approach is used; but both our excellent results in their identification and reproducibility in our team and the absence of failures in our study support the view that we are able to locate the true GC accurately, at least in a high percentage of cases.

Another limitation of our study lies in the small number of patients with nodal involvement characteristic of EC. Further, we have not compared single and dual injection techniques and therefore have not obtained DRs for the two approaches separately.

The strengths of our study lie in the large number of patients prospectively enrolled, with 60-month survival data for patients with systematic aortic lymphadenectomy in all intermediate- to high-risk cases, and with an adequate number of nodes obtained, no other study to date having reported low-volume disease detected at the aortic level.

### Implications for practice and future research

The SLN technique has established a place in the treatment of EC, and can currently be considered a valid alternative to lymphadenectomy for lymph node assessment [23–26]. Specifically, although the data on survival are still immature and mostly retrospective, they suggest that there is no difference between the two approaches and that completing a back-up lymphadenectomy in positive cases does not improve survival either [27,28]. In this study, we have demonstrated that isolated aortic involvement accounts for a quarter of cases with lymph node involvement and that the identification of an aortic sentinel node is possible. Research in hybrid tracers could improve aortic SLN detection. In EC, we believe that the inclusion of systematic evaluation of the aortic lymph node area should be considered, at least in high-risk cases, and that further studies should be carried out in this field before deciding to systematically omit evaluation of this area.

### Conclusion

Dual sentinel node injection in EC is a simple and feasible technique that achieves high DRs, even in the aortic area. SLN biopsy should be performed in both low- and high-risk EC, as it considerably increases the detection of nodal disease in both cases. Our data show it is feasible to find an aortic SLN and the rate of lymph node metastasis in the aortic area is comparable to that in the pelvic area. Further, isolated aortic lymph node involvement is not negligible, especially in high-risk cases, it being observed in a quarter of the positive cases

in our sample, and aortic metastasis should be considered in the evaluation of EC patients.

## Disclosure

The institutional review board approved this research and informed consent was obtained for publication.

## Declaration of Competing Interest

The authors have no conflicts of interest to declare.

## CRedit authorship contribution statement

**Mikel Gorostidi:** Conceptualization, Methodology, Formal analysis, Data curation, Writing – original draft, Writing – review & editing, Visualization. **Ruben Ruiz:** Conceptualization, Data curation, Writing – review & editing. **Juan Cespedes:** Data curation. **Ibon Jaunarena:** Methodology, Data curation, Writing – review & editing, Visualization. **Paloma Cobas:** Supervision. **Arantxa Lekuona:** Resources, Supervision, Project administration. **Irene Diez-Itza:** Supervision.

## Acknowledgement

We are grateful to the gynecologic oncology unit and all the women who took part in this research.

## Supplementary materials

Supplementary material associated with this article can be found, in the online version, at doi:10.1016/j.jogoh.2023.102584.

## References

- [1] Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2018. *CA Cancer J Clin* [Internet] 2018;68(1):7–30 [cited 2019 Jan 21] Available from: <http://doi.wiley.com/10.3322/caac.21442>.
- [2] Cabezas Palacios MN, García Pineda V, Gracia Segovia M, Diestro Tejada MD, Hernández Gutiérrez A, Zapardiel Gutiérrez I. Utility of indocyanine green as a single tracer for sentinel node biopsy in endometrial cancer. *J Obstet Gynaecol Res* 2022;48(1):222–9.
- [3] Murali R, Soslow RA, Weigelt B. Classification of endometrial carcinoma: more than two types. *Lancet Oncol* 2014;15(7):e268–78.
- [4] Wilczyński M, Danielska J, Wilczyński J. An update of the classical Bokhman's dualistic model of endometrial cancer. *Prz menopauzalny = Menopause Rev* 2016;15(2):63–8.
- [5] Creasman WT, Ali S, Mutch DG, Zaino RJ, Powell MA, Mannel RS, et al. Surgical-pathological findings in type 1 and 2 endometrial cancer: an NRG Oncology/ Gynecologic Oncology Group study on GOG-210 protocol. *Gynecol Oncol* 2017;145(3):519–25.
- [6] 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. *Radiother Oncol* 2015;117(3).
- [7] Concin N, Matias-Guiu X, Vergote I, Cibula D, Mirza MR, Marnitz S, et al. ESGO/ESTRO/ESP guidelines for the management of patients with endometrial carcinoma. *Int J Gynecol Cancer* 2021;31(1):12–39.
- [8] Bogani G, Murgia F, Ditto A, Raspagliesi F. Sentinel node mapping vs. lymphadenectomy in endometrial cancer: a systematic review and meta-analysis. *Gynecol Oncol* 2019;153(3):676–83.
- [9] Concin N, Matias-Guiu X, Vergote I, Cibula D, Mirza MR, Marnitz S, et al. ESGO/ESTRO/ESP guidelines for the management of patients with endometrial carcinoma. *Int J Gynecol Cancer* [Internet] 2020;31(1) [cited 2021 Jan 18] Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33397713/>.
- [10] Barlin JN, Khoury-Collado F, Kim CH, Leitao MM, 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* [Internet] 2012;125(3):531–5 [cited 2019 Nov 16] Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0090825812001473>.
- [11] Chiang A-J, Yu K-J, Chao K-C, Teng NNH. The incidence of isolated para-aortic nodal metastasis in completely staged endometrial cancer patients. *Gynecol Oncol* [Internet] 2011;121(1):122–5 [cited 2020 Apr 4] Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21194737>.
- [12] Abu-Rustum NR, Gomez JD, Alektiar KM, Soslow RA, Hensley ML, Leitao MM, et al. The incidence of isolated paraaortic nodal metastasis in surgically staged endometrial cancer patients with negative pelvic lymph nodes. *Gynecol Oncol* 2009;115(2):236–8.
- [13] Ruiz R, Gorostidi M, Jaunarena I, Goiri C, Aguerre J, Lekuona A. Sentinel node biopsy in endometrial cancer with dual cervical and fundal indocyanine green injection. *Int J Gynecol Cancer* 2018.
- [14] Colombo N, Creutzberg C, Amant F, Bosse T, González-Martín A, Ledermann J, et al. ESMO–ESGO–ESTRO consensus conference on endometrial cancer. *Int J Gynecol Cancer* [Internet] 2016;26(1):2–30 [cited 2019 Apr 1] Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26645990>.
- [15] Cormier B, Rozenholc AT, Gottlieb W, Plante M, Giede C. Sentinel lymph node procedure in endometrial cancer: a systematic review and proposal for standardization of future research. *Gynecol Oncol* [Internet] 2015;138(2):478–85 [cited 2019 Nov 16] Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0090825815300214>.
- [16] Multinu F, Casarin J, Cappuccio S, Keeney GL, Glaser GE, Cliby WA, et al. Ultrastaging of negative pelvic lymph nodes to decrease the true prevalence of isolated paraaortic dissemination in endometrial cancer. *Gynecol Oncol* [Internet] 2019;154(1):60–4 [cited 2020 Dec 5] Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31126637/>.
- [17] Kennard JA, Stephens AJ, Ahmad S, Zhu X, Singh C, McKenzie ND, et al. Sentinel lymph nodes (SLN) in endometrial cancer: the relationship between primary tumor histology, SLN metastasis size, and non-sentinel node metastasis. *Gynecol Oncol* [Internet] 2019;154(1):53–9 [cited 2020 Dec 5] Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31027899/>.
- [18] How J, Gottlieb 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* [Internet] 2015;137(3):436–42 [cited 2019 Nov 16] Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0090825815007945>.
- [19] How J, Boldeanu I, Lau S, Salvador S, How E, Gottlieb R, et al. Unexpected locations of sentinel lymph nodes in endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 2017;147(1):18–23.
- [20] Ignatov A, Lebius C, Ignatov T, Ivros S, Kneuppel R, Papathelemis T, et al. Lymph node micrometastases and outcome of endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 2019;154(3):475–9.
- [21] Backes FJ, Felix AS, Plante M, Grégoire J, Sullivan SA, Rossi EC, et al. Sentinel lymph node (SLN) isolated tumor cells (ITCs) in otherwise stage I/II endometrioid endometrial cancer: to treat or not to treat? *Gynecol Oncol* 2021.
- [22] Bogani G, Mariani A, Paolini B, Ditto A, Raspagliesi F. Low-volume disease in endometrial cancer: the role of micrometastasis and isolated tumor cells [Internet]. Vol. 153. *Gynecologic oncology*. Academic Press Inc.; 2019. p. 670–5 <http://www.gynecologiconcology-online.net/article/S0090825819301374/fulltext>.
- [23] 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* [Internet] 2017;18(3):384–92 Available from: doi: 10.1016/S1473-2045(17)30068-2.
- [24] 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;146(2):234–9.
- [25] Persson J, Salehi S, Bollino M, Lönnerfors C, Falconer H, Geppert B. Pelvic Sentinel lymph node detection in High-Risk Endometrial Cancer (SHREC-trial)-the final step towards a paradigm shift in surgical staging. *Eur J Cancer* 2019;116:77–85.
- [26] Cusimano MC, Vicus D, Pulman K, Maganti M, Bernardini MQ, Bouchard-Fortier G, et al. Assessment of sentinel lymph node biopsy vs lymphadenectomy for intermediate- and high-grade endometrial cancer staging. *JAMA Surg* 2021;156(2):157–64.
- [27] Bogani G, Casarin J, Leone Roberti Maggiore U, Ditto A, Pinelli C, Dell'acqua A, et al. Survival outcomes in endometrial cancer patients having lymphadenectomy, sentinel node mapping followed by lymphadenectomy and sentinel node mapping alone: long-term results of a propensity-matched analysis. *Gynecol Oncol* 2020;158(1):77–83.
- [28] Bogani G, Papadia A, Buda A, Casarin J, Di Donato V, Gasparri ML, et al. Sentinel node mapping vs. sentinel node mapping plus back-up lymphadenectomy in high-risk endometrial cancer patients: results from a multi-institutional study. *Gynecol Oncol* 2021.

9. ANEXO II – Cuaderno de recogida de datos Proyecto Ganglio Centinela en Cáncer de Endometrio

## CUADERNO DE RECOGIDA DE DATOS

Evaluación de la biopsia del ganglio centinela en el manejo del adenocarcinoma endometrial en el Hospital Universitario Donostia

Número caso:

### FILIACIÓN PACIENTE

Número historia	
Nombre	
Apellido1	
Apellido2	
Fecha Nacimiento	

**ANTECEDENTES FAMILIARES CÁNCER**                      si                      no

Tipo antecedente cáncer:

### ANTECEDENTES PERSONALES

Hipertensión	
Diabetes	

Anticoagulación	
Antiagregación	
Tabaquismo	
Insuficiencia respiratoria	
Insuficiencia cardiaca	
Insuficiencia renal	
Enf. tromboembólica anterior	
Enf neurológica grave	
Enf psiquiátrica grave	
Otra Enfermedad grave	
Cáncer previo	
Cirugía previa	
Cirugía abdominal previa	
Radioterapia previa	
Quimioterapia previa	
Menopausia	

Número hijos	
Número abortos	
Número ectópicos	
Número cesáreas	
Número partos vaginales	

### **DATOS INTERVENCIÓN**

Fecha:

Tipo intervención:

Tipo anestesia :

General

Raquidea

Local

Epidural

Otra

Cirujano	
Ayudante1	
Ayudante2	
Anestesista	

Tipo Acceso: laparoscopia/vaginal/abdominal

Movilizador uterino:        si                no

Peso paciente	
Altura paciente	
Duración cirugía	

**Ganglio centinela pélvico:**        si                no

Tiempo detección GCP Total:                minutos

Tiempo detección GCP derecho:                minutos

Tiempo detección GCP izquierdo:                minutos

Localización y nº GCP:

<b>Izquierdo</b>		<b>Derecho</b>	
Transiluminación(si/no)		Transiluminación(si/no)	
Iliaco externo (nº)		Iliaco externo	
Bifurcación iliacas		Bifurcación iliacas	
Fosa obturatriz		Fosa obturatriz	
Iliaca común		Iliaca común	
Parametrio		Parametrio	
Ex vivo GC adicional nº		Ex vivo GC adicional nº	
Otra		Otra	
Presacros			

**Ganglio centinela aórtico:** si                      no

Tiempo detección GCA:                      minutos

Localización y nº GCA:

<b>Inframesentérico</b>		<b>Supramesentérico</b>	
Transiluminación(si/no)		Transiluminación	
Laterocavos		Laterocavos	
Precavos		Precavos	
Interaortocavos		Interaortocavos	
Preaórticos		Preaórticos	
Aórticos izquierdos		Aórticos izquierdos	
Ex vivo		Ex vivo	
Otra		Otra	

**Linfadenectomía pélvica:**



Duración minutos LPD	
Duración minutos LPI	
Nº ganglios LP derecha	
Nº ganglios LP izda	
Nº gg positivos LPI	
Nº gg positivos LPD	

**Linfadenectomía aórtica:**

	Totales	Positivos		Totales	Positivos
<b>Inframesent</b>			<b>Supramesent</b>		
Izquierda			Izquierda		
Derecha			Derecha		

Día ingreso:

Día alta:

Comentario cirugía:

Detección GC pélvico bilateral:    si                    no

Causa No detección ganglio centinela:

Detección GC aórtico:            si            no

Causa No detección GC aórtico:

Complicación cirugía:            si                    no

Comentario complicación cirugía:

	<i>SI</i>	<i>NO</i>
Transfusión intraquirúrgica		
Reintervención		
Conversión		
Nutrición parenteral		
Fallecimiento		

Complicación postoperatoria:    si                    no

Comentario postoperatorio:

Hto precirugía:                    %

Hto postcirugía:                    %

Transfusión postoperatoria:    si                    no

## **ANATOMIA PATOLÓGICA**

Tipo histológico:

Tipo histológico (código):

Peso útero:                            gramos

Tamaño tumor 1:                    mm

Tamaño tumor 2:                    mm

Tamaño tumor 3:                    mm

Grado tumoral:    G1   G2   G3

IELV:                                  si                    no

Seroso-papilar:      si                      no

Células claras:      si                      no

Lavado peritoneal:

    Negativo

    Positivo

    No realizado

    Líquido libre negativo

    Líquido libre positivo

Invasión estroma cervical: si                      no

Bordes libres:                      si                      no

Comentario patológico:

Estadio quirúrgico: