



UNIVERSITAT DE  
BARCELONA

## Evaluación del ganglio centinela obtenido mediante la técnica de inyección miométrial de radiotrazador guiada por ecografía transvaginal en pacientes con cáncer de endometrio de riesgo intermedio y alto

Martina Aida Angelès Fité

**ADVERTIMENT.** La consulta d'aquesta tesi queda condicionada a l'acceptació de les següents condicions d'ús: La difusió d'aquesta tesi per mitjà del servei TDX ([www.tdx.cat](http://www.tdx.cat)) i a través del Dipòsit Digital de la UB ([diposit.ub.edu](http://diposit.ub.edu)) ha estat autoritzada pels titulars dels drets de propietat intel·lectual únicament per a usos privats emmarcats en activitats d'investigació i docència. No s'autoritza la seva reproducció amb finalitats de lucre ni la seva difusió i posada a disposició des d'un lloc aliè al servei TDX ni al Dipòsit Digital de la UB. No s'autoritza la presentació del seu contingut en una finestra o marc aliè a TDX o al Dipòsit Digital de la UB (framing). Aquesta reserva de drets afecta tant al resum de presentació de la tesi com als seus continguts. En la utilització o cita de parts de la tesi és obligat indicar el nom de la persona autora.

**ADVERTENCIA.** La consulta de esta tesis queda condicionada a la aceptación de las siguientes condiciones de uso: La difusión de esta tesis por medio del servicio TDR ([www.tdx.cat](http://www.tdx.cat)) y a través del Repositorio Digital de la UB ([diposit.ub.edu](http://diposit.ub.edu)) ha sido autorizada por los titulares de los derechos de propiedad intelectual únicamente para usos privados enmarcados en actividades de investigación y docencia. No se autoriza su reproducción con finalidades de lucro ni su difusión y puesta a disposición desde un sitio ajeno al servicio TDR o al Repositorio Digital de la UB. No se autoriza la presentación de su contenido en una ventana o marco ajeno a TDR o al Repositorio Digital de la UB (framing). Esta reserva de derechos afecta tanto al resumen de presentación de la tesis como a sus contenidos. En la utilización o cita de partes de la tesis es obligado indicar el nombre de la persona autora.

**WARNING.** On having consulted this thesis you're accepting the following use conditions: Spreading this thesis by the TDX ([www.tdx.cat](http://www.tdx.cat)) service and by the UB Digital Repository ([diposit.ub.edu](http://diposit.ub.edu)) has been authorized by the titular of the intellectual property rights only for private uses placed in investigation and teaching activities. Reproduction with lucrative aims is not authorized nor its spreading and availability from a site foreign to the TDX service or to the UB Digital Repository. Introducing its content in a window or frame foreign to the TDX service or to the UB Digital Repository is not authorized (framing). Those rights affect to the presentation summary of the thesis as well as to its contents. In the using or citation of parts of the thesis it's obliged to indicate the name of the author.

Departamento de Obstetricia y Ginecología, Pediatría, Radiología y Anatomía  
Programa de Doctorado de Medicina e Investigación Traslacional  
Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud  
Universitat de Barcelona

# **EVALUACIÓN DEL GANGLIO CENTINELA OBTENIDO MEDIANTE LA TÉCNICA DE INYECCIÓN MIOMETRIAL DE RADIOTRAZADOR GUIADA POR ECOGRAFÍA TRANSVAGINAL EN PACIENTES CON CÁNCER DE ENDOMETRIO DE RIESGO INTERMEDIO Y ALTO**

Memoria de Tesis Doctoral presentada por

**MARTINA AIDA ANGELÈS FITÉ**

para optar al grado de Doctor en Medicina  
por la Universitat de Barcelona

Noviembre 2021

Directoras:

**MARTA DEL PINO SALADRIGUES**

**MARÍA DEL PILAR PAREDES BARRANCO**

Tutor:

**AURELI TORNÉ BLADÉ**



Barcelona, 13 de septiembre de 2021

**Profesora Marta del Pino Saladrigues**

Médico adjunto. Consultor  
Unidad de Ginecología Oncológica  
Hospital Clínic de Barcelona  
Profesor asociado de la Universidad de Barcelona

**Profesora María Pilar Paredes Barranco**

Medico adjunto. Consultor  
Servicio de Medicina Nuclear  
Centro de Diagnóstico por la Imagen  
Hospital Clínic de Barcelona  
Profesor asociado de Universidad de Barcelona

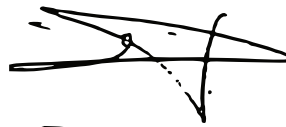
**Profesor Aureli Torné Bladé**

Jefe de Unidad. Consultor Sénior  
Unidad de Ginecología Oncológica  
Hospital Clínic de Barcelona  
Profesor asociado de la Universidad de Barcelona

Por la presente declaramos que **Martina Aida Angelès Fité** ha realizado, bajo nuestra supervisión, los estudios presentados en la tesis doctoral ***EVALUACIÓN DEL GANGLIO CENTINELA OBTENIDO MEDIANTE LA TÉCNICA DE INYECCIÓN MIOMETRIAL DE RADIOTRAZADOR GUIADA POR ECOGRAFÍA TRANSVAGINAL EN PACIENTES CON CÁNCER DE ENDOMETRIO DE RIESGO INTERMEDIO Y ALTO***. Esta tesis ha sido estructurada siguiendo la normativa de presentación como compendio de publicaciones para obtener el título de **Doctor en Medicina** y los artículos mencionados están listos para ser presentados al Tribunal.



**Marta del Pino Saladrigues**  
Directora de Tesis



**María del Pilar Paredes Barranco**  
Directora de Tesis



**Aureli Torné Bladé**  
Tutor de Tesis



# AGRADECIMIENTOS

---



# ÍNDICE

---

<b>PRESENTACIÓN</b>	1
<b>INTRODUCCIÓN</b>	3
1. Epidemiología del cáncer de endometrio	5
2. Diagnóstico del cáncer de endometrio	6
3. Clasificación preoperatoria de riesgo de invasión ganglionar	12
4. Manejo quirúrgico del cáncer de endometrio	12
4.1. Procedimientos quirúrgicos	12
4.2. Vía de abordaje quirúrgico	13
5. Impacto de la invasión ganglionar	13
5.1. Incidencia de invasión ganglionar	14
5.2. Importancia de la afectación ganglionar en el estadio FIGO e impacto pronóstico	15
5.3. Importancia de la afectación ganglionar en el tratamiento adyuvante	15
6. Papel de la linfadenectomía en la estadificación ganglionar del cáncer de endometrio	19
6.1. Historia de la linfadenectomía	19
6.2. Extensión de la linfadenectomía	19
6.3. Vía de abordaje de la linfadenectomía	20
6.4. Indicaciones actuales	21
6.5. Beneficio terapéutico de la linfadenectomía	21
6.6. Morbilidad de la linfadenectomía	23
7. El ganglio centinela en el cáncer de endometrio	24
7.1. Aproximación histórica del ganglio centinela	24
7.2. Ventajas y valor añadido del ganglio centinela en el cáncer de endometrio	25
7.3. Técnica del ganglio centinela en el cáncer de endometrio	26
7.4. Utilización clínica del ganglio centinela en el cáncer de endometrio	32
7.5. Estudio piloto TUMIR	33
<b>HIPÓTESIS</b>	35
<b>OBJETIVOS</b>	39
<b>MATERIAL, MÉTODOS Y RESULTADOS</b>	43
1. Artículo 1: <i>Predictive factors of preoperative sentinel lymph node detection in intermediate and high-risk endometrial cancer</i>	47



2. Artículo 2: <i>Paraaortic Sentinel Lymph Node Detection in Intermediate and High-Risk Endometrial Cancer by Transvaginal Ultrasound-guided Myometrial Injection of Radiotracer (TUMIR)</i>	73
<b>DISCUSIÓN</b>	93
<b>CONCLUSIONES</b>	115
<b>BIBLIOGRAFÍA</b>	119

# PRESENTACIÓN

---

La presente tesis ha sido estructurada, siguiendo la normativa de Tesis Doctoral, como compendio de artículos para obtener el título de **Doctor en Medicina**. Ha sido aprobada por la “Comissió de Doctorat de la Facultat de Medicina” el **xx de xxxx** de 2021. La tesis consta de dos objetivos generales y sendos artículos. Los proyectos de investigación incluidos en esta tesis pertenecen a una misma línea de investigación, lo que permitió la publicación de dos artículos en revistas internacionales.

## Artículo 1

**Angeles MA**, Migliorelli F, León-Ramírez LF, Ros C, Perissinotti A, Tapias A, Casanueva-Eliceiry S, Pahisa J, Torné A, Vidal-Sicart S, Del Pino M, Paredes P. *Predictive factors of preoperative sentinel lymph node detection in intermediate and high-risk endometrial cancer*. Q J Nucl Med Mol Imaging. 2020 Feb 18. DOI: 10.23736/S1824-4785.20.03246-X. [Online ahead of print]. PMID: 32077670.

*Estado: Publicado. Factor de impacto de la revista (2020): 2,346, 3<sup>er</sup> cuartil.*

## Artículo 2

**Angeles MA**, Migliorelli F, Vidal-Sicart S, Saco A, Ordi J, Ros C, Fusté P, Munmany M, Escura S, Carreras N, Sánchez-Izquierdo N, Pahisa J, Torné A, Paredes P, Del Pino M. *Paraortic 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. DOI: 10.3802/jgo.2021.32.e52. PMID: 33908710.

*Estado: Publicado. Factor de impacto de la revista (2020): 4,401, 1<sup>er</sup> cuartil.*



# INTRODUCCIÓN

---



# INTRODUCCIÓN

---

## 1. EPIDEMIOLOGÍA DEL CÁNCER DE ENDOMETRIO

El cáncer de endometrio es la neoplasia ginecológica más frecuente en los países desarrollados<sup>1</sup>. En 2018 se diagnosticaron 382.069 nuevos casos y 89.929 muertes a nivel mundial, con una tasa de incidencia media ajustada por edad de 8,4/100.000 mujeres-año<sup>2</sup>. La mayoría de las pacientes son diagnosticadas en un estadio precoz (Tabla 1) y tienen un pronóstico favorable, con una tasa de supervivencia a los 5 años entre el 80% y el 90%<sup>3-5</sup>.

Tabla 1. Clasificación de la FIGO para el cáncer de endometrio<sup>16</sup>

FIGO 2009	Descripción
Estadio I	Tumor confinado al cuerpo uterino
IA	Tumor limitado al endometrio o con invasión miometrial < 50%
IB	Tumor con invasión miometrial ≥ 50%
Estadio II	Tumor con extensión al estroma cervical
Estadio III	Tumor con extensión extrauterina (local y/o regional)
IIIA	Tumor con invasión de la serosa uterina y/o de los anejos
IIIB	Afectación vaginal (directa o metastásica) y/o parametrial
IIIC	Invasión ganglionar pélvica o paraaórtica
IIIC1	Invasión ganglionar exclusivamente pélvica
IIIC2	Invasión ganglionar paraaórtica con o sin afectación pélvica
Estadio IV	Tumor que invade la mucosa vesical y/o rectal, y/o metástasis a distancia
IVA	Tumor que invade la mucosa vesical y/o rectal
IVB	Metástasis a distancia, incluidas las metástasis intraabdominales y/o los ganglios inguinales

FIGO: Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia

\* La citología positiva se debe informar de forma separada sin que modifique el estadio

Existen múltiples **factores de riesgo** asociados al cáncer de endometrio (principalmente al subtipo endometriode) entre los cuales se encuentran la edad, la diabetes mellitus tipo 2, la hipertensión arterial, la obesidad (debido al exceso de producción endógena de estrógenos), el síndrome metabólico, la infertilidad, el síndrome de ovario poliquístico (debido a la anovulación

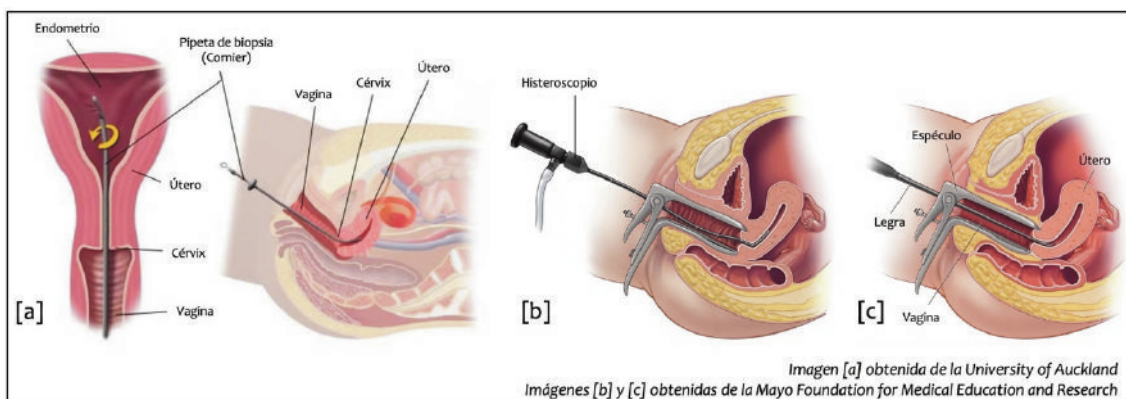
crónica), la nuliparidad, la menarquia temprana, la menopausia tardía, el tratamiento con tamoxifeno para el cáncer de mama (especialmente en mujeres posmenopáusicas), un aporte exógeno de estrógenos sin oposición progestágena, tumores productores de estrógenos y el riesgo genético (como ocurre en el síndrome de Lynch), entre otros<sup>6-8</sup>.

## 2. DIAGNÓSTICO DEL CÁNCER DE ENDOMETRIO

La metrorragia posmenopáusica, presente en aproximadamente el 90% de las pacientes al diagnóstico, es la presentación clínica más frecuente del cáncer de endometrio<sup>9</sup>. Las mujeres premenopáusicas suelen referir sangrado intermenstrual frecuente y/o hipermenorrea, intercalados con periodos de amenorrea.

La exploración física y la ecografía pélvica transvaginal son indispensables para la evaluación preoperatoria del cáncer de endometrio. La ecografía transvaginal es la primera herramienta para evaluar un sangrado uterino anormal<sup>8</sup> y debe ser realizada por ecografistas especializados. Esta prueba permite evaluar el tamaño tumoral, la invasión miometrial y la afectación del estroma cervical<sup>10</sup>.

Sin embargo, para establecer el diagnóstico definitivo de cáncer de endometrio se requiere una confirmación histológica, existiendo diversos métodos para obtener una biopsia endometrial. El aspirado endometrial (mediante una pipeta de Cornier) es el método más sencillo y menos invasivo pero con una mayor tasa de falsos negativos dado que se realiza una biopsia a ciegas<sup>11</sup>. La biopsia dirigida por histeroscopia es más precisa pero también más invasiva y costosa. Finalmente, también se puede realizar un legrado uterino con o sin histeroscopia previa<sup>4</sup> (Figura 1).



**Figura 1.** Métodos para obtener una biopsia endometrial.

[a] Pipeta de Cornier

[b] Histeroscopia

[c] Legrado uterino

La muestra histológica confirma el diagnóstico y permite clasificar el tumor en función de sus características anatomopatológicas. Existen diferentes subtipos histológicos definidos en la clasificación de la Organización Mundial de la Salud (OMS) de 2020 (Tabla 2)<sup>12</sup>.

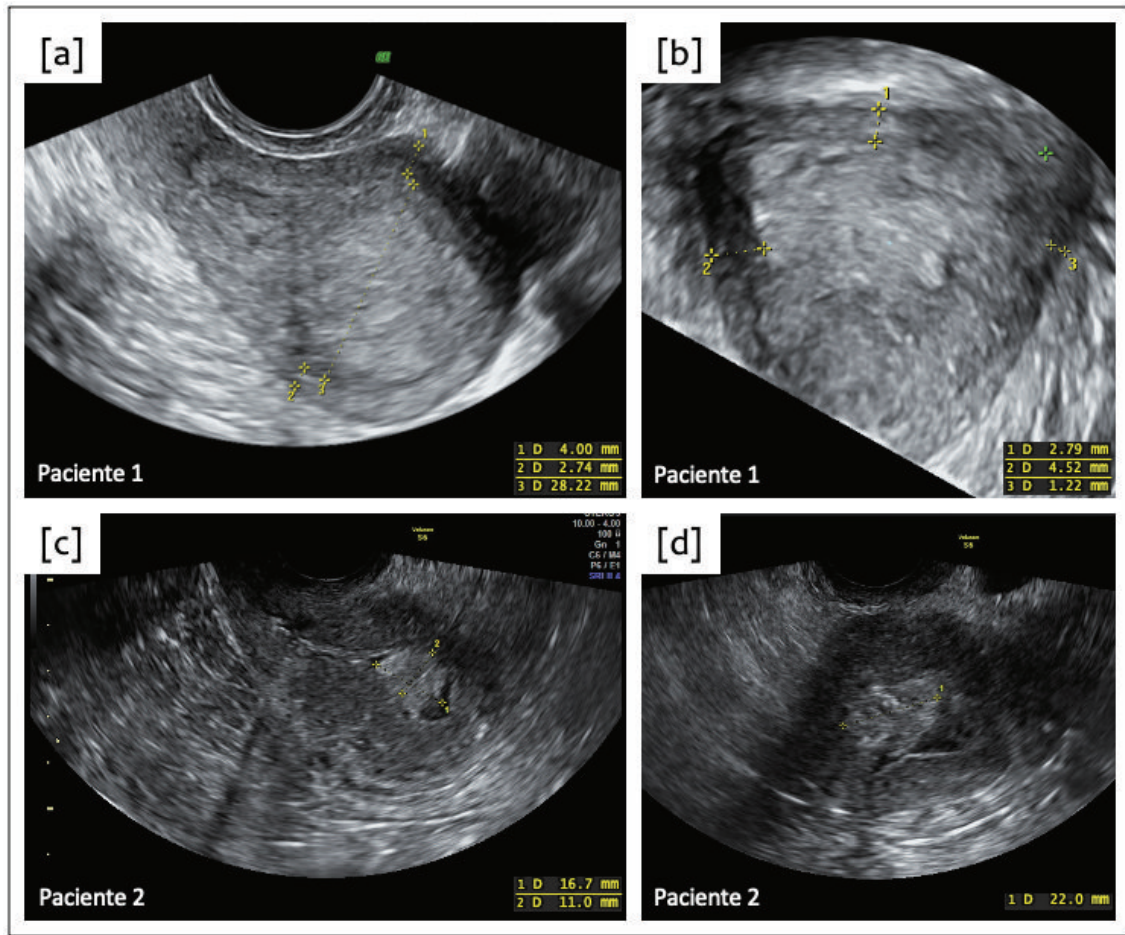
Tabla 2. Subtipos de carcinomas epiteliales endometriales

Adenocarcinoma endometriode
Ultramutado con mutación de POLE ( <i>POLE-ultramutated</i> )
Con inestabilidad de microsatélites ( <i>mismatch repair-deficient</i> )
Con mutación de p53 ( <i>p53-mutant</i> )
Perfil molecular no específico ( <i>no specific molecular profile</i> )
Carcinoma seroso
Adenocarcinoma de células claras
Carcinoma indiferenciado
Carcinoma mixto
Adenocarcinoma mesonéfrico
Carcinoma escamoso
Carcinoma mucinoso de tipo intestinal
Adenocarcinoma mesonéfrico-like
Carcinosarcoma

Dentro de la evaluación preoperatoria debe realizarse un estudio de extensión. La resonancia magnética (RM) abdominopélvica permite confirmar los hallazgos de la ecografía transvaginal (Figuras 2, 3 y 4) y evaluar el estado ganglionar<sup>10</sup>. En caso de sospecha de enfermedad avanzada -extrauterina- en la RM se debe realizar una tomografía computarizada (TC) toracoabdominopélvica (Figura 5) o una tomografía por emisión de positrones (PET)/TC corporal como parte del estudio de extensión<sup>8</sup> (Figura 6).

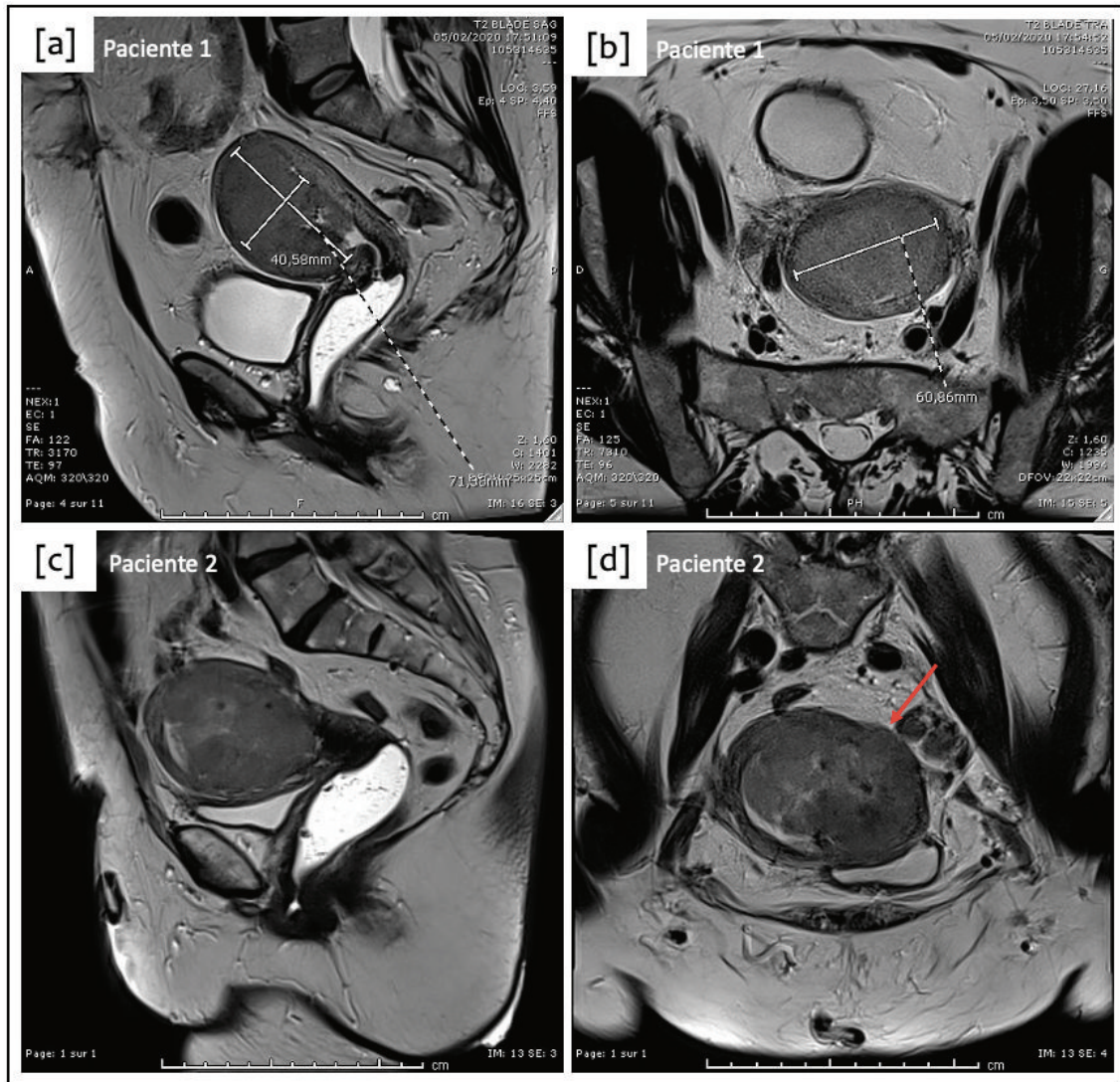
Hay evidencia que demuestra que la elevación de los marcadores tumorales CA-125 y HE-4 está relacionada con el grado histológico, el estadio FIGO, el estado ganglionar y la invasión miometrial y/o cervical<sup>13-15</sup>. Sin embargo, no se ha establecido un punto de corte adecuado para definir cuando se considera una elevación del CA-125, por lo que la utilidad clínica de este marcador no está demostrada y no se recomienda su determinación preoperatoria de forma rutinaria en la práctica clínica<sup>8</sup>.





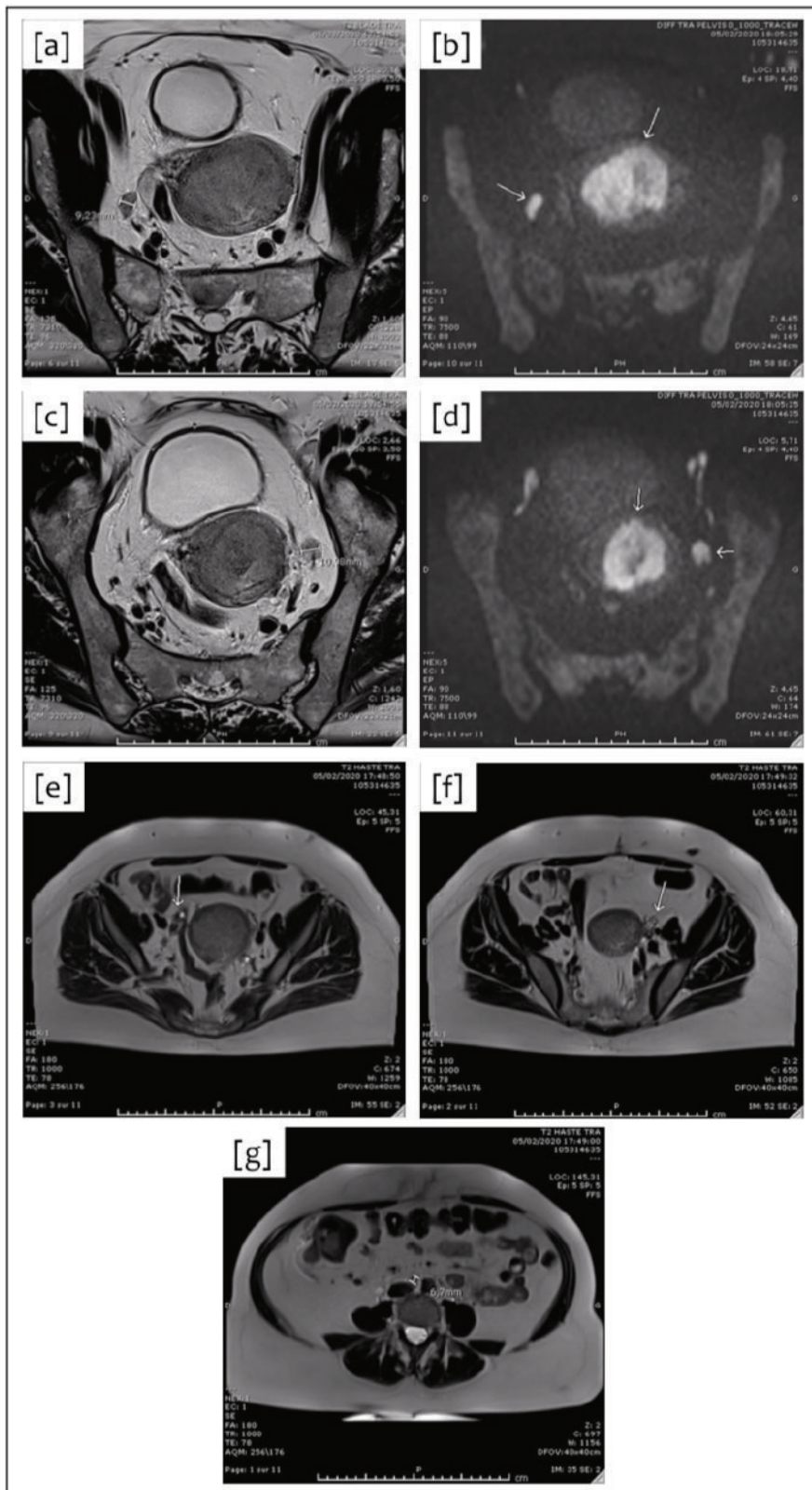
**Figura 2.** Ecografía transvaginal en dos pacientes con diagnóstico histológico de cáncer de endometrio: paciente 1 (a y b), paciente 2 (c y d).

- [a] Corte sagital. El grosor miometrial de la pared anterior es de 4 mm (medida 1) y el grosor miometrial de la pared posterior es de 2,7 mm (medida 2). Así, la invasión miometrial de la pared posterior es de 1,3 mm, siendo inferior al 50% del grosor miometrial máximo anteroposterior. El engrosamiento endometrial es de 28 mm (medida 3).
- [b] Corte coronal después de reconstrucción 3-D. El grosor miometrial de la pared lateral derecha es de 4,5 mm (medida 2) y el grosor miometrial de la pared lateral izquierda es de 1,2 mm (medida 3). Así, la invasión miometrial de la pared lateral izquierda es de 3,3 mm, siendo superior al 50% del grosor miometrial máximo lateral. De forma global, se considera que la paciente 1 presenta una invasión miometrial superior al 50%.
- [c] Corte sagital. Tumor intracavitario de 17 mm de diámetro longitudinal (medida 1) x 11 mm de diámetro anteroposterior (medida 2) sin invasión miometrial.
- [d] Corte transversal. El contenido líquido intracavitario permite una clara delimitación de la lesión de 22 mm de diámetro transversal.



**Figura 3.** Resonancia magnética en dos pacientes diagnosticadas de cáncer de endometrio: paciente 1 (a y b), paciente 2 (c y d). Secuencias potenciadas en T2.  
 [a] Corte sagital mostrando una lesión endometrial de 72 mm de diámetro longitudinal x 41 mm de diámetro anteroposterior.  
 [b] Corte transversal mostrando una lesión endometrial de 61 mm de diámetro transversal.  
 [c] Corte sagital mostrando una lesión endometrial invadiendo el miometrio.  
 [d] Corte transversal mostrando una afectación de la serosa uterina (flecha roja).





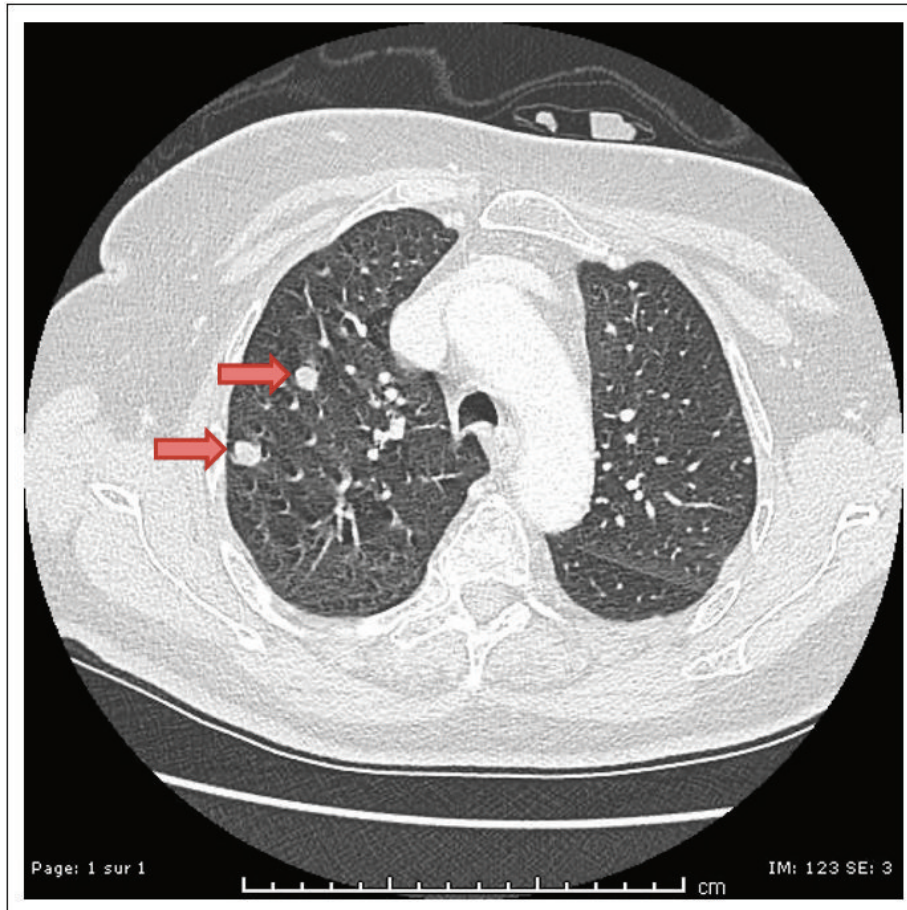
**Figura 4.** Cortes axiales de una resonancia magnética (secuencia potenciada en T2 en [a], [c], [e], [f] y [g] y secuencia de difusión en [b] y [d]), en una paciente diagnosticada de cáncer de endometrio.

[a] y [b] muestran una adenopatía pélvica derecha.

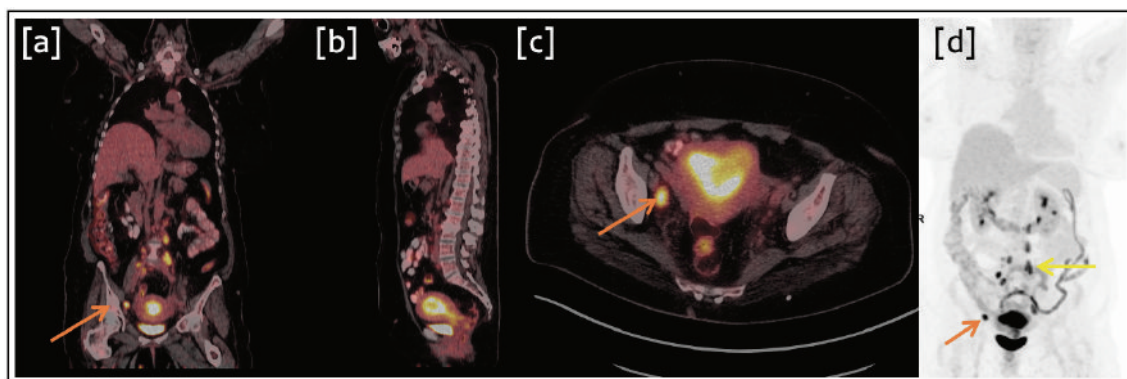
[c] y [d] muestran una adenopatía pélvica izquierda.

[e] y [f] muestran la captación fisiológica de los dos ovarios.

[g] muestra un ganglio interaortocavo infracentimétrico no sospechoso.



**Figura 5.** Tomografía computarizada realizada como parte del estudio de extensión de una paciente con diagnóstico de cáncer de endometrio. Las flechas rojas señalan dos lesiones parenquimatosas en el lóbulo superior del pulmón derecho sugestivas de afectación secundaria.



**Figura 6.** Tomografía por emisión de positrones/tomografía computarizada (PET/TC) realizada como parte del estudio de extensión de una paciente con diagnóstico de cáncer de endometrio. Imagen de fusión PET/TC: [a] corte coronal, [b] corte sagital y [c] corte axial de la pelvis que muestran la lesión primaria en el endometrio y una adenopatía obturatriz derecha hipermetabólica (SUVmax 16,2) sospechosa de afectación metastásica (flechas naranjas). [d] Proyección de máxima intensidad (MIP) que muestra el tumor primario, las adenopatías pélvicas (flecha naranja) y las adenopatías paraaórticas (flecha amarilla).

### 3. CLASIFICACIÓN PREOPERATORIA DE RIESGO DE INVASIÓN GANGLIONAR

La información aportada por el estudio preoperatorio (tipo y grado histológico, extensión local y a distancia) permite realizar una primera aproximación al estadio tumoral así como clasificar los estadios aparentemente precoces (estadios I y II) en **tres categorías de riesgo de invasión ganglionar** de acuerdo con el consenso de la *European Society of Medical Oncology* (ESMO), la *European Society of Gynaecological Oncology* (ESGO) y la *European Society for Radiotherapy & Oncology* (ESTRO) realizado en 2014 sobre el cáncer de endometrio<sup>8</sup> (Tabla 3). Esta primera clasificación orienta la estrategia quirúrgica y, concretamente, el tipo de evaluación ganglionar.

Tabla 3. Clasificación preoperatoria de riesgo de invasión ganglionar (ESMO-ESGO-ESTRO)

Estadio FIGO en la RM	Tipo y grado histológico en la biopsia preoperatoria		
	Grado 1 o 2	Grado 3	No endometriode
Estadio IA (IM <50%)	Bajo	Intermedio	Alto
Estadio IB (IM ≥50%)	Intermedio	Alto	Alto
Estadio II	Alto	Alto	Alto

FIGO: Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia; RM: resonancia magnética; IM: invasión miometrial.

### 4. MANEJO QUIRÚRGICO DEL CÁNCER DE ENDOMETRIO

#### 4.1. PROCEDIMIENTOS QUIRÚRGICOS

De acuerdo con los criterios de la FIGO<sup>16</sup>, la estadificación del cáncer de endometrio es quirúrgica. La cirugía estándar de esta neoplasia incluye una **histerectomía total** -con resección completa del cuello uterino pero sin manguito vaginal- y una **anexectomía bilateral**. Además, en función del riesgo de afectación ganglionar estimado prequirúrgicamente (Tabla 3), la cirugía debe incluir la **estadificación ganglionar** con el objetivo de conocer el estado de los ganglios linfáticos, como se discute más adelante (apartados 6.4 y 7.4)<sup>8,17</sup>. En el caso de tratarse de un adenocarcinoma seroso, de un carcinosarcoma o de un carcinoma indiferenciado debe asociarse una **evaluación del peritoneo** mediante biopsias peritoneales y omentectomía infracólica<sup>8,17,18</sup>. Para el adenocarcinoma de células claras ya no se recomienda realizar la estadificación peritoneal<sup>18</sup>.

## 4.2. VÍA DE ABORDAJE QUIRÚRGICO

Actualmente, la **laparoscopia** es considerada la **técnica de elección** en mujeres con diagnóstico de cáncer de endometrio en estadio precoz<sup>18</sup>. El abordaje laparoscópico presenta una menor tasa de complicaciones posoperatorias, una media de tiempo de hospitalización más corta y una pérdida sanguínea inferior que el abordaje laparotómico, a expensas de un tiempo operatorio más largo<sup>19,20</sup>. Por otro lado, la vía de abordaje laparoscópica no ha mostrado ningún efecto peyorativo en la supervivencia de las pacientes con cáncer de endometrio<sup>21-23</sup>. Así pues, la cirugía mínimamente invasiva o laparoscópica presenta beneficios significativos a corto plazo y también a nivel de coste-efectividad, siendo por lo tanto la vía preferencial de abordaje<sup>18</sup>.

Un aspecto fundamental durante la cirugía es la manipulación del tumor: deben evitarse maniobras como la morcelación o la utilización de un manipulador uterino para evitar la contaminación intraperitoneal. Además, si existe riesgo de ruptura de la pieza quirúrgica durante su extracción, es necesario utilizar bolsas de protección o realizar una pequeña incisión laparotómica que permita la extracción de la pieza con seguridad.

A pesar de las ventajas enumeradas, la laparoscopia presenta una contraindicación relativa: la enfermedad extrauterina (a excepción de la afectación ganglionar pélvica y paraaórtica), dado que la vía abierta permite una mejor exploración de la cavidad abdominal y facilita la resección de toda la enfermedad<sup>18</sup>. Por otra parte, algunos estudios sugieren que la presión de insuflación durante la laparoscopia y la utilización del dióxido de carbono podrían aumentar el riesgo de diseminación intraabdominal de la enfermedad<sup>24</sup>.

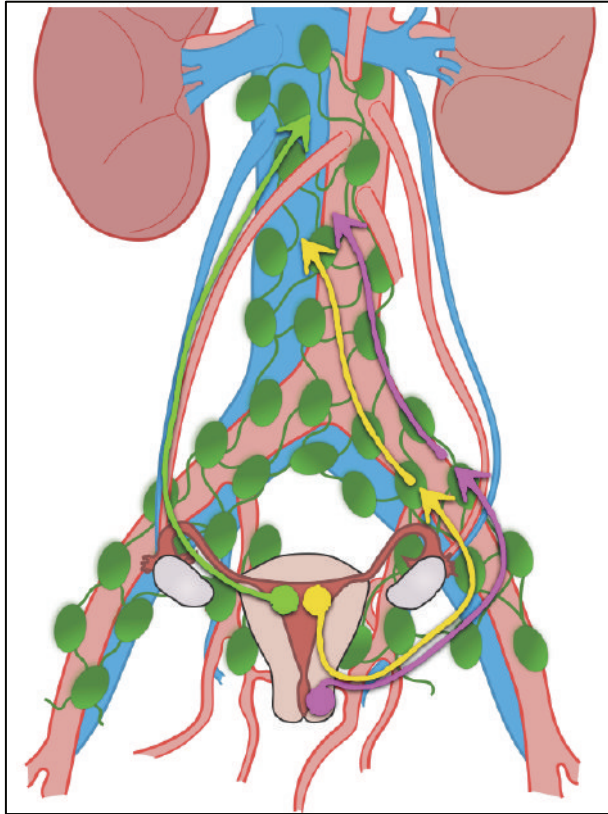
## 5. IMPACTO DE LA INVASIÓN GANGLIONAR

La principal vía de diseminación del cáncer de endometrio es la linfática, a través de los canales linfáticos que interconectan los ganglios y tejen el sistema linfático. El cuerpo uterino tiene dos vías simultáneas de drenaje linfático<sup>25</sup>:

- a través de los canales linfáticos que acompañan a los vasos uterinos y se dirigen a los ganglios linfáticos pélvicos (localizados en la parte lateral del parametrio y/o debajo de la vena ílica externa). De manera escalonada y por vía ascendente paralela a los grandes vasos, los ganglios linfáticos pélvicos drenan a los ganglios del área paraaórtica.
- directamente hacia los ganglios del área paraaórtica a través de los vasos linfáticos que acompañan a los vasos gonadales en el infundíbulo pélvico.



La Figura 7 muestra las dos vías de drenaje linfático del cuerpo uterino, así como la vía de drenaje linfático del cuello uterino.



**Figura 7.** Drenaje linfático del cuerpo y del cuello uterino. Las flechas amarillas muestran el drenaje linfático del cuerpo uterino hacia los ganglios pélvicos y desde estos ocurre el drenaje escalonado a los ganglios del área paraaórtica. Las flechas rosas muestran el drenaje linfático del cuello uterino, similar al del cuerpo uterino. La flecha verde muestra el drenaje linfático del cuerpo uterino directamente hacia el área paraaórtica a través del infundíbulo pélvico.

La afectación ganglionar no sólo tiene un importante valor pronóstico en las pacientes con cáncer de endometrio sino que, además, determina el tratamiento adyuvante que puede incluir braquiterapia, radioterapia y/o quimioterapia, en función de las características de la neoplasia<sup>26</sup> (apartado 5.3). Por ello, conocer el estado linfático es indispensable en la estadificación quirúrgica para guiar la conducta clínica ante un cáncer de endometrio.

### 5.1. INCIDENCIA DE INVASIÓN GANGLIONAR

La incidencia global de afectación ganglionar en los estadios clínicos iniciales -estadios I y II- está alrededor del 9% para los ganglios pélvicos y del 6% para los aórticos<sup>27</sup>. Esta incidencia varía en función de diferentes factores como el tipo y grado histológico, el tamaño tumoral, la infiltración miometrial y la invasión vasculolinfática, entre otros. Por ejemplo, en tumores bien diferenciados en estadio inicial, el riesgo de afectación ganglionar es alrededor del 3% y si el tumor está confinado al endometrio esta prevalencia disminuye hasta el 1%<sup>27</sup>. Sin embargo, la

afectación linfática se incrementa hasta el 20% cuando se trata de neoplasias de alto grado histológico<sup>28</sup>. En caso de existir afectación ganglionar, el 33% de las mujeres presentan enfermedad linfática en el área pélvica, el 16% en el área aórtica de forma exclusiva y el 51% en las áreas pélvica y aórtica simultáneamente<sup>29</sup>.

Múltiples estudios reportan la incidencia de invasión ganglionar según las tres categorías de riesgo preoperatorio (Tabla 3)<sup>30-33</sup>: en el cáncer de endometrio de bajo riesgo la prevalencia de afectación ganglionar es del 6% (siendo del 1% en caso de ausencia de invasión miometrial)<sup>30</sup>; en el cáncer de endometrio de riesgo intermedio y alto riesgo, la incidencia de invasión ganglionar es del 20%<sup>31,32</sup> y puede llegar al 30% en algunas series incluyendo únicamente pacientes de alto riesgo<sup>33</sup>.

## **5.2. IMPORTANCIA DE LA AFECTACIÓN GANGLIONAR EN EL ESTADIO FIGO E IMPACTO PRONÓSTICO**

La afectación de los ganglios pélvicos y/o paraaórticos es una de las características que permiten establecer el estadio definitivo del cáncer de endometrio. Un ganglio linfático se considera afectado si presenta tanto macrometástasis (>2 mm) como micrometástasis (entre 0,2 y 2 mm). Sin embargo, la existencia de células tumorales aisladas ( $\leq 0,2$  mm) tiene un impacto pronóstico incierto y, actualmente, no se considera como invasión ganglionar (pN0[i+])<sup>18</sup>. Un tumor con afectación de los ganglios pélvicos o paraaórticos se define como un estadio IIIC en la clasificación de la FIGO<sup>34,35</sup>, independientemente de la infiltración miometrial, de la afectación cervical, de la serosa, anexial, vaginal o parametrial. La importancia de la afectación ganglionar en la clasificación FIGO viene dada por el impacto pronóstico que supone hallar metástasis linfáticas. Así, mientras que la supervivencia a los 5 años de aquellas pacientes con enfermedad en estadio precoz es superior al 80%, esta disminuye al 60% en aquellas mujeres que presentan enfermedad en los ganglios linfáticos<sup>3-5</sup>. La afectación pélvica exclusiva se considera un estadio IIIC1 con una supervivencia a los 5 años del 58,3% y, en caso de afectación paraaórtica, el estadio aumenta a un IIIC2 con una supervivencia del 51,2% a los 5 años.

## **5.3. IMPORTANCIA DE LA AFECTACIÓN GANGLIONAR EN EL TRATAMIENTO ADYUVANTE**

Según las recomendaciones europeas de 2014, la clasificación preoperatoria de riesgo de invasión ganglionar determina el tipo de técnica de estadificación ganglionar en la estrategia quirúrgica. Posteriormente, con los resultados del estudio anatomopatológico definitivo de las piezas quirúrgicas (útero, anejos y ganglios) se define la clasificación posoperatoria de riesgo de recurrencia con seis categorías (Tabla 4), y es en función de este riesgo de recurrencia que se determina el tratamiento adyuvante<sup>8</sup>. En esta clasificación posoperatoria -además de la invasión



miometrial, la extensión local, el tipo y el grado histológico- también se consideran dos elementos adicionales: la presencia de invasión vasculolinfática en el tumor primario y la afectación ganglionar pélvica y/o paraaórtica.

En este punto cabe aclarar que, puesto que en esta tesis vamos a clasificar a las pacientes en función del riesgo preoperatorio de invasión ganglionar, cuando nos refiramos al riesgo del cáncer de endometrio a lo largo de todo el manuscrito, estaremos hablando del riesgo preoperatorio expuesto en la Tabla 3, y no al riesgo de recurrencia.

Orientar el tratamiento adyuvante basándose únicamente en las características del tumor primario (el tipo y el grado histológico, la profundidad de la invasión miometrial y la invasión vasculolinfática), sin tener en cuenta el estado ganglionar, podría resultar en el sobre o infratratamiento de algunas pacientes. Por lo tanto, considerar la afectación ganglionar en el tratamiento adyuvante permite ajustar mejor la conducta clínica y tiene impacto sobre la supervivencia<sup>18</sup>. La radioterapia externa, por ejemplo, está asociada con un aumento de la supervivencia en pacientes con invasión ganglionar<sup>36,37</sup>, y esta debe ser extendida al área aórtica en caso de afectación paraaórtica<sup>8,18</sup>. Por otro lado, los resultados del ensayo clínico PORTEC-3 muestran que el tratamiento con quimio-radioterapia seguido de quimioterapia adyuvante mejora la supervivencia en mujeres con cáncer de endometrio de estadio III en comparación con el tratamiento con radioterapia exclusiva<sup>8,38</sup>.

Tabla 4. Clasificación posoperatoria de riesgo de recurrencia

GRUPO DE RIESGO	DESCRIPCIÓN
Bajo	Estadio I endometriode de grado 1-2 con IM <50%, IVL -
Intermedio	Estadio I endometriode de grado 1-2 con IM ≥50%, IVL -
Intermedio-alto	Estadio I endometriode de grado 3 con IM <50%, IVL +/- Estadio I endometriode de grado 1-2 con IM </≥50%, IVL +
Alto	Estadio I endometriode de grado 3 con IM ≥50%, IVL +/- Estadio II Estadio III sin enfermedad residual Subtipo histológico no endometriode**
Enfermedad avanzada	Estadio III con enfermedad residual Estadio IVA
Enfermedad metastásica	Estadio IVB

IM: invasión miometrial; IVL: invasión vasculolinfática;

\*\* No endometriode: seroso, células claras, carcinoma indiferenciado o carcinosarcoma.

Recientemente, la ESGO, la ESTRO y la *European Society of Pathology* (ESP) han realizado conjuntamente una actualización de las guías europeas del cáncer de endometrio con una amplia revisión de la literatura disponible desde 2014 hasta 2019<sup>18</sup>. Así, en esta actualización se ha establecido una nueva clasificación de los grupos de riesgo pronóstico de cáncer de endometrio (Tabla 5), integrando además la información de la clasificación molecular. En la Tabla 5 se muestran los cinco grupos de riesgo pronóstico de la clasificación actualizada en función de si se dispone o no de la información molecular.

Sin embargo, puesto que esta tesis fue concebida previamente a la publicación de la actualización de las recomendaciones europeas, y la inclusión de las mujeres en nuestro estudio fue anterior a la aplicación clínica de la clasificación molecular, tampoco se utilizará la clasificación pronóstica en este manuscrito<sup>18</sup>.

Tabla 5. Clasificación de los grupos de riesgo pronóstico

GRUPO PRONÓSTICO	CLASIFICACIÓN MOLECULAR DESCONOCIDA	CLASIFICACIÓN MOLECULAR CONOCIDA <sup>¶</sup>
Bajo	→ Estadio IA + endometrioides + bajo grado <sup>†</sup> + IVL negativa o focal	→ Estadio I-II + <b>POLEmut</b> sin enfermedad residual → Estadio IA + <b>MMRd/NSMP</b> + endometrioides + bajo grado + IVL negativa o focal
Intermedio	→ Estadio IB + endometrioides + bajo grado + IVL negativa o focal → Estadio IA + endometrioides + alto grado <sup>‡</sup> + IVL negativa o focal → Estadio IA + no endometrioides* sin IM	→ Estadio IB + <b>MMRd/NSMP</b> + endometrioides + bajo grado + IVL negativa o focal → Estadio IA + <b>MMRd/NSMP</b> + endometrioides + alto grado + IVL negativa o focal → Estadio IA + <b>p53abn</b> y/o no endometrioides sin IM
Intermedio-alto	→ Estadio I + endometrioides + IVL sustancial (independientemente del grado y de la IM) → Estadio IB + endometrioides + alto grado (independientemente de la IVL) → Estadio II + endometrioides	→ Estadio I + <b>MMRd/NSMP</b> + endometrioides + IVL sustancial (independientemente del grado y de la IM) → Estadio IB + <b>MMRd/NSMP</b> + endometrioides + alto grado (independientemente de la IVL) → Estadio II + <b>MMRd/NSMP</b> + endometrioides
Alto	→ Estadio III-IVA + endometrioides sin enfermedad residual → Estadio I-IVA + no endometrioides con IM y sin enfermedad residual	→ Estadio III-IVA + <b>MMRd/NSMP</b> + endometrioides sin enfermedad residual → Estadio I-IVA + <b>p53abn</b> con IM y sin enfermedad residual → Estadio I-IVA + <b>MMRd/NSMP</b> + seroso, carcinoma indiferenciado o carcinosarcoma con IM y sin enfermedad residual
Enfermedad avanzada o metastásica	→ Estadio III-IVA con enfermedad residual → Estadio IVB	→ Estadio III-IVA con enfermedad residual (independientemente del tipo molecular) → Estadio IVB (independientemente del tipo molecular)

<sup>†</sup>Bajo grado: grado 1 y 2; <sup>‡</sup>Alto grado: grado 3; IM: invasión miometrial; IVL: invasión vasculolinfática; IVL negativa: ausencia de IVL; IVL focal: presencia de un foco único de IVL alrededor del tumor; IVL sustancial: presencia de múltiples focos de IVL, de IVL difusa o de células tumorales en cinco o más espacios linfoculares; \*No endometrioides: seroso, células claras, carcinoma indiferenciado, carcinosarcoma o mixto; <sup>¶</sup>Para los estadios III-IVA POLEmut y para los estadios I-IVA MMRd/NSMP de tipo células claras con IM no hay suficientes datos para asignarlos a un grupo pronóstico; POLEmut: ultramutado con la mutación POLE; MMRd: inestabilidad de microsatélites; NSMP: perfil molecular no específico; p53abn: mutación de p53.

## 6. PAPEL DE LA LINFADENECTOMÍA EN LA ESTADIFICACIÓN GANGLIONAR DEL CÁNCER DE ENDOMETRIO

### 6.1. HISTORIA DE LA LINFADENECTOMÍA

La estrategia quirúrgica para la estadificación ganglionar ha cambiado drásticamente en las últimas décadas. Hasta mediados de la década de 1980, la linfadenectomía no formaba parte del manejo quirúrgico estándar del cáncer de endometrio. En 1987, el estudio del *Gynecologic Oncology Group 33* describió un riesgo incrementado de afectación ganglionar pélvica en pacientes con invasión profunda del miometrio y en caso de subtipos histológicos de alto grado<sup>27</sup>. Desde entonces, la linfadenectomía se instauró como parte de la estadificación en esta neoplasia. En 1988, siguiendo esta corriente, la FIGO introdujo la estadificación quirúrgica que sustituía a la estadificación clínica y que consideraba la evaluación ganglionar como parte de la estadificación. Este cambio, que implicó considerar la linfadenectomía como parte del abordaje quirúrgico, comportó un porcentaje importante de re-estadificaciones de tumores considerados en estadios clínicos I a estadios IIIC<sup>5</sup>.

### 6.2. EXTENSIÓN DE LA LINFADENECTOMÍA

La linfadenectomía pélvica sistemática consiste en la resección de los paquetes linfoadiposos situados en torno a los vasos ilíacos externos y a nivel de la fosa obturatriz. Es necesario extirpar el tejido linfoadiposo situado entre los siguientes límites anatómicos:

- Límite craneal: bifurcación de la arteria ilíaca primitiva
- Límite lateral: músculo psoas y pared pélvica
- Límite medial: arteria umbilical obliterada
- Límite caudal: arteria circunfleja y fosa paravesical
- Límite dorsal: nervio obturador

La linfadenectomía paraaórtica sistemática consiste en la resección de los paquetes linfoadiposos paraaórtico, preaórtico, interaortocavo, precavo y paracavo. Para ello, es necesario extirpar el tejido linfoadiposo situado entre los siguientes límites anatómicos:

- Límite craneal: vena renal izquierda
- Límite caudal: vasos ilíacos primitivos
- Límites laterales: músculo psoas y uréteres

A pesar de lo mencionado anteriormente respecto al papel de la estadificación ganglionar, es aún discutible si la evaluación del estado ganglionar en el cáncer de endometrio debe incluir tanto la linfadenectomía pélvica como la paraaórtica, dado que la mayoría de las pacientes con metástasis ganglionares presenta solo afectación del área pélvica<sup>29</sup>. Por otro lado, la dificultad técnica de la linfadenectomía paraaórtica no es despreciable, especialmente en pacientes con sobrepeso y múltiples comorbilidades. De esta forma, algunos cirujanos han propuesto limitar la estadificación ganglionar a la linfadenectomía pélvica, omitiendo así la linfadenectomía paraaórtica. Sin embargo, cuando existe afectación pélvica, el riesgo de presentar enfermedad aórtica está aumentado. Además, hasta el 16% de las pacientes con afectación ganglionar presentan una afectación aórtica exclusiva<sup>29,31</sup>, lo que demuestra que el estudio exclusivo de los ganglios pélvicos es insuficiente.

Otro tema controvertido es la extensión y los límites de la linfadenectomía paraaórtica. Se ha reportado que, en caso de afectación ganglionar aórtica, entre el 42% y el 77% de las pacientes presentan afectación por encima de la arteria mesentérica inferior<sup>29,31</sup>. Por este motivo, en caso de realizar una linfadenectomía, las guías clínicas europeas recomiendan realizar una linfadenectomía pélvica bilateral y una linfadenectomía paraaórtica hasta el nivel de la vena renal izquierda<sup>8,18</sup>.

### **6.3. VÍA DE ABORDAJE DE LA LINFADENECTOMÍA**

El abordaje por laparoscopia es la vía quirúrgica de elección en pacientes con diagnóstico de cáncer de endometrio en estadio precoz<sup>8,18</sup>. Respecto a la linfadenectomía pélvica, pese a que requiere una curva de aprendizaje<sup>39</sup>, es factible por vía laparoscópica transperitoneal<sup>40</sup>.

La linfadenectomía paraaórtica supramesentérica por vía laparoscópica clásica o robótica es técnicamente más laboriosa y requiere cirujanos especializados en ginecología oncológica. El acceso retroperitoneal laparoscópico para realizar la linfadenectomía paraaórtica, descrito en el año 2000 por Querleu y Dargent<sup>41</sup>, se desarrolló como alternativa al abordaje transperitoneal con el objetivo de disminuir tanto las complicaciones intraoperatorias como posoperatorias<sup>42</sup>. Entre las complicaciones asociadas al abordaje transperitoneal se encuentran el íleo paralítico, la obstrucción intestinal, las adherencias intraperitoneales posquirúrgicas y la radiotoxicidad asociada a las adherencias intestinales. Además, en comparación con el abordaje transperitoneal, el abordaje retroperitoneal excluye las asas intestinales del campo quirúrgico y, por lo tanto, mejora la visión durante la cirugía reduciendo así la dificultad técnica,

especialmente en pacientes obesas<sup>43</sup>. El abordaje retroperitoneal permite evaluar el estado ganglionar del área paraaórtica hasta el nivel de la vena renal izquierda en más del 90% de pacientes con cáncer de endometrio<sup>44</sup> y, además, el número de ganglios paraaórticos resecados mediante el abordaje retroperitoneal es significativamente superior a los obtenidos por vía transperitoneal<sup>45</sup>.

#### 6.4. INDICACIONES ACTUALES

Las recomendaciones europeas establecidas en 2014 se basan en la clasificación de riesgo preoperatorio de invasión ganglionar (Tabla 3) para establecer las indicaciones de la linfadenectomía sistemática pélvica y paraaórtica en pacientes con cáncer de endometrio<sup>8</sup>:

- En pacientes de **bajo riesgo**: no está recomendada la linfadenectomía sistemática, dado el bajo riesgo de afectación ganglionar en estas mujeres.
- En pacientes de **riesgo intermedio**: la linfadenectomía sistemática se considera una opción. En nuestro centro, se realiza una linfadenectomía sistemática en estas pacientes.
- En pacientes de **alto riesgo**: se recomienda la realización sistemática de una linfadenectomía pélvica bilateral y paraaórtica. En nuestro centro, se realiza una linfadenectomía sistemática en estas pacientes.

En las recomendaciones europeas actualizadas recientemente<sup>18</sup>, además de modificarse los grupos de riesgo (Tabla 5), también se han cambiado las indicaciones de la linfadenectomía. En las pacientes de bajo riesgo y de riesgo intermedio no está recomendada la linfadenectomía sistemática. En cambio, en las pacientes de riesgo intermedio-alto y alto se debe realizar una estadificación ganglionar.

#### 6.5. BENEFICIO TERAPÉUTICO DE LA LINFADENECTOMÍA

Queda clara la importancia de conocer el estado ganglionar tanto para estadificar la enfermedad (y establecer su pronóstico), como para guiar el tratamiento adyuvante. Sin embargo, existe controversia respecto al impacto en la supervivencia de la linfadenectomía sistemática en mujeres con cáncer de endometrio. De hecho, algunos estudios retrospectivos muestran que la linfadenectomía ofrece un beneficio terapéutico en las pacientes con cáncer de endometrio<sup>46</sup>. En 1995, en un estudio con 649 pacientes diagnosticadas de adenocarcinoma endometrial, Kilgore y cols. describieron un aumento de la supervivencia en las mujeres a las

que se realizó un muestreo ganglionar pélvico respecto a aquellas a las que no se les realizaba. Este beneficio se observaba tanto en las pacientes con cáncer de endometrio en estadio precoz como avanzado<sup>46</sup>. En 2010, el estudio retrospectivo SEPAL, que incluyó 671 pacientes, mostró que la linfadenectomía paraaórtica ofrecía un aumento de la supervivencia. En este trabajo se comparó la linfadenectomía pélvica exclusiva con la linfadenectomía pélvica y paraaórtica, y se evidenció un aumento de la supervivencia global en pacientes con cáncer de endometrio de riesgo intermedio y alto sometidas a linfadenectomía en ambos territorios simultáneamente<sup>47</sup>. En 2018, un metaanálisis, con casi 3.000 pacientes provenientes de ocho diferentes estudios, demostró una supervivencia global superior en pacientes que recibieron una linfadenectomía paraaórtica asociada a la linfadenectomía pélvica en comparación con las pacientes que fueron tratadas con linfadenectomía pélvica exclusiva (*hazard ratio* (HR) 0,68; intervalo de confianza del 95% (IC 95%) [0,55-0,84];  $p < 0,001$ ). En el análisis por subgrupos, el riesgo de recurrencia en pacientes con riesgo intermedio y alto era mayor en aquellas sometidas a una linfadenectomía pélvica exclusiva, respecto a las que fueron tratadas con linfadenectomía pélvica y aórtica (HR 0,52; IC 95% [0,39-0,69];  $p < 0,001$ ), mientras que, en el subgrupo de bajo riesgo, no había diferencias significativas (HR 0,48; IC 95% [0,21-1,08];  $p = 0,077$ ).

Sin embargo, dos grandes ensayos clínicos aleatorizados no han confirmado el beneficio terapéutico de la linfadenectomía y ponen en duda la necesidad de realizarla de forma sistemática para la estadificación ganglionar<sup>48,49</sup>. En 2008, Panici y cols. realizaron un estudio incluyendo más de 500 pacientes con cáncer de endometrio aparentemente confinado al útero (estadio clínico I). Estas fueron aleatorizadas a linfadenectomía pélvica vs. no linfadenectomía con resección selectiva de los ganglios macroscópicamente sospechosos. Pese a que se detectaron aproximadamente 10% más de casos de metástasis ganglionares en el grupo de las pacientes con linfadenectomía, no se encontraron diferencias significativas en la supervivencia libre de enfermedad ni en la supervivencia global a los 5 años: 81% y 86% en el brazo linfadenectomía vs. 82% y 90% en el brazo no linfadenectomía, respectivamente<sup>48</sup>. El estudio ASTEC, publicado en 2009, incluyó más de 1.400 mujeres con diagnóstico de cáncer de endometrio de riesgo intermedio y alto (estadio clínico I o II). Las pacientes fueron aleatorizadas a linfadenectomía pélvica -la decisión de realizar la linfadenectomía paraaórtica era tomada por el cirujano referente- vs. no linfadenectomía y palpación de los ganglios paraaórticos. Este estudio no mostró diferencias en la supervivencia libre de enfermedad (73% y 79% a los 5 años; HR 1,25; IC 95% [0,93-1,66];  $p = 0,14$ ) ni en la supervivencia global (80% y 81% a los 5 años; HR 1,04; IC 95% [0,74-1,45];  $p = 0,83$ ) entre el grupo linfadenectomía y el grupo no linfadenectomía, respectivamente<sup>49</sup>. Así pues, ante los resultados de estos dos ensayos aleatorizados, sigue en

duda el beneficio terapéutico de la linfadenectomía pélvica en estadios iniciales de cáncer de endometrio.

## **6.6. MORBILIDAD DE LA LINFADENECTOMÍA**

El cuestionamiento de la linfadenectomía nace no solo de la duda sobre su beneficio terapéutico, sino también de la morbilidad de este procedimiento quirúrgico. Realizar una linfadenectomía supone una prolongación del tiempo quirúrgico y un incremento de la pérdida hemática. Además, incrementa el riesgo de hemorragia masiva secundaria a lesión vascular y de lesiones nerviosas o urológicas, entre otras<sup>50,51</sup>. La principal complicación en el posoperatorio precoz es el linfocele<sup>52</sup>, que puede requerir un drenaje radiológico percutáneo en caso de ser sintomático. En el posoperatorio tardío, la complicación más relevante es el linfedema de las extremidades inferiores, cuya incidencia puede llegar al 40-50% según algunas series<sup>53,54</sup>, y representa una secuela importante con un impacto negativo en la calidad de vida de las pacientes<sup>51,54,55</sup>. Los factores de riesgo asociados al linfedema posquirúrgico son el número de ganglios resecaados, la invasión ganglionar, la resección de los ganglios ilíacos circunflejos y la radioterapia adyuvante<sup>52,53,55</sup>. La asociación de la linfadenectomía pélvica con la linfadenectomía paraaórtica supone un incremento importante en términos de morbilidad<sup>50,52</sup>.

Todo esto es aún más relevante si tenemos en cuenta que las pacientes con cáncer de endometrio suelen ser pacientes de edad avanzada y que presentan habitualmente otras patologías asociadas (obesidad, hipertensión arterial, diabetes mellitus tipo 2, etc.). En estos casos, la linfadenectomía sistemática puede tener una importante repercusión intraoperatoria, ya que puede incrementar tanto el riesgo anestésico como el riesgo quirúrgico.

Por lo tanto, pese a ser el procedimiento de referencia para la estadificación ganglionar -hasta la última actualización de las guías europeas-, la linfadenectomía sistemática queda actualmente cuestionada debido a la ausencia de beneficio terapéutico demostrado, a la relativa baja tasa de afectación ganglionar implicando un sobretratamiento en la mayoría de las pacientes (incluso en pacientes de alto riesgo), y a su no despreciable morbilidad.



## 7. EL GANGLIO CENTINELA EN EL CÁNCER DE ENDOMETRIO

### 7.1. APROXIMACIÓN HISTÓRICA DEL GANGLIO CENTINELA

En las últimas décadas, la biopsia selectiva del ganglio centinela ha sido desarrollada en diferentes neoplasias como alternativa a la linfadenectomía sistemática con el mismo objetivo de conocer el estado ganglionar pero con una menor morbilidad<sup>56</sup>. Esta aproximación se basa en el concepto de que el drenaje linfático del tumor ocurre de manera ordenada a través del sistema linfático y, por lo tanto, el ganglio llamado centinela es el primer ganglio que recibe el drenaje linfático del tumor. De esta manera, si el ganglio centinela es negativo para metástasis, se asume que los ganglios que le siguen en la red linfática lo serán también.

En 1960, Gould y cols. establecieron el concepto del ganglio centinela en el carcinoma de parótida, aunque su aproximación fue mediante la simple localización anatómica del primer ganglio de drenaje de esta glándula<sup>57</sup>. En 1977, Cabañas estudió con éxito el ganglio centinela en el cáncer de pene con el uso de la linfogammagrafía<sup>58</sup>. Poco después, se demostró la reproducibilidad del mapeo linfático del ganglio centinela con la inyección de radiocoloides en los melanomas cutáneos. Esta técnica fue aceptada clínicamente en 1992, con la introducción de los colorantes vitales para la detección del ganglio centinela en los melanomas<sup>59</sup>.

Con posterioridad, y a lo largo de cuatro décadas, diversos estudios han demostrado que mediante detección y evaluación del ganglio centinela es posible predecir con fiabilidad el estado ganglionar en diversas neoplasias sólidas, evitando la linfadenectomía sistemática. Actualmente la detección del ganglio centinela se utiliza en la práctica asistencial para conocer el estado ganglionar en el melanoma<sup>60</sup>, el cáncer de mama<sup>61</sup>, el cáncer de vulva<sup>62</sup>, el cáncer de pene<sup>63</sup> y en tumores de la cavidad oral<sup>64</sup>, y existen estudios que avalan su utilización clínica en el cáncer de próstata<sup>65</sup> y de cuello uterino<sup>66</sup>.

El primer estudio para detectar el ganglio centinela en el cáncer endometrio se publicó en 1996. En este estudio piloto se incluyeron 15 pacientes con diagnóstico de cáncer de endometrio de alto riesgo -operadas por laparotomía- a las que se realizó la inyección subserosa de 1 mL de azul de isosulfán en tres puntos: en el fundus uterino central, 2 cm por debajo en la pared miometrial anterior y 2 cm por debajo en la pared miometrial posterior. Al cabo de 10 minutos, se abrían los espacios retroperitoneales y se disecaban los canales y los ganglios linfáticos pélvicos y paraaórticos teñidos de azul<sup>67</sup>. Los siguientes estudios son posteriores al año 2002 y describen la utilización de radiotrazadores y linfogammagrafía. En los últimos años el

verde de indocianina ha sido incorporado en los ensayos clínicos y en la práctica asistencial como trazador para la detección del ganglio centinela.

## 7.2. VENTAJAS Y VALOR AÑADIDO DEL GANGLIO CENTINELA EN EL CÁNCER DE ENDOMETRIO

El principal objetivo del desarrollo de la técnica del ganglio centinela es **la disminución de la morbilidad** asociada a la linfadenectomía sistemática<sup>50-55</sup>. Un reciente ensayo clínico aleatorizado demostró la disminución de la prevalencia de linfedema de las extremidades inferiores en las pacientes con cáncer de endometrio en las que se realizó la biopsia selectiva del ganglio centinela en comparación con aquellas que fueron operadas mediante linfadenectomía sistemática<sup>68</sup>.

Además, el estudio del ganglio centinela permite realizar la técnica del **ultrastaging o ultraestadificación**, que es posible dado que se analizan un número limitado de ganglios. Esta técnica se basa en la realización de secciones histológicas seriadas a distancias menores, sobre las que se aplica, además del análisis convencional con hematoxilina/eosina (H&E), un estudio inmunohistoquímico (citoqueratina AE1/AE3). La ultraestadificación incrementa la detección de micrometástasis (>0,2 mm y/o >200 células, pero no >2 mm) y de células tumorales aisladas (<0,2 mm y <200 células), que no se identificarían con el análisis con H&E. Algunos trabajos demuestran que el estudio del ganglio centinela incluso incrementa la capacidad diagnóstica de metástasis ganglionares respecto a la linfadenectomía estándar<sup>30,69-74</sup>. En un estudio incluyendo un amplio grupo de mujeres con cáncer de endometrio de bajo riesgo en las que se realizó la biopsia selectiva del ganglio centinela, la afectación ganglionar fue del 6% y la mitad de los casos fueron detectados mediante ultraestadificación<sup>30</sup>.

Un beneficio adicional de la biopsia selectiva del ganglio centinela en el cáncer de endometrio es la detección de un **drenaje linfático atípico**. Aproximadamente un 7% de los ganglios centinela tiene una localización atípica, es decir que se encuentran en territorios anatómicos no disecados rutinariamente en la linfadenectomía sistemática (área presacra, a nivel profundo del área de la arteria ilíaca interna o a nivel parametrial)<sup>75</sup>, lo cual permite su resección que hubiera sido obviada durante una linfadenectomía rutinaria.

### 7.3. TÉCNICA DEL GANGLIO CENTINELA EN EL CÁNCER DE ENDOMETRIO

#### TIPOS DE TRAZADOR:

Para la detección del ganglio centinela se ha propuesto la utilización de diversos trazadores, algunos basados en la localización visual -como los colorantes vitales o el verde de indocianina-, y otros en el uso de técnicas gammagráficas -como los radiotrazadores-.

#### A - COLORANTES VITALES

Los colorantes vitales permiten la detección a simple vista de los canales y los ganglios linfáticos bajo la luz blanca después de su inyección. Es la técnica de detección más sencilla puesto que no requiere un equipamiento específico más allá del **colorante vital**. La inyección del colorante se puede realizar utilizando un abordaje laparotómico, laparoscópico o robótico.

El azul de metileno, el azul patente V y el azul de isosulfán son los colorantes vitales habitualmente utilizados. Es necesario inyectarlos entre 10 y 20 minutos antes de la cirugía<sup>76</sup>. Su principal inconveniente es el riesgo de reacción alérgica y anafilaxia, particularmente relacionado con el azul de isosulfán, y los pacientes deben ser monitorizados hasta una hora después de su administración<sup>77</sup>.



**Figura 8.** Ganglio centinela pélvico derecho obtenido después de la inyección de azul patente.

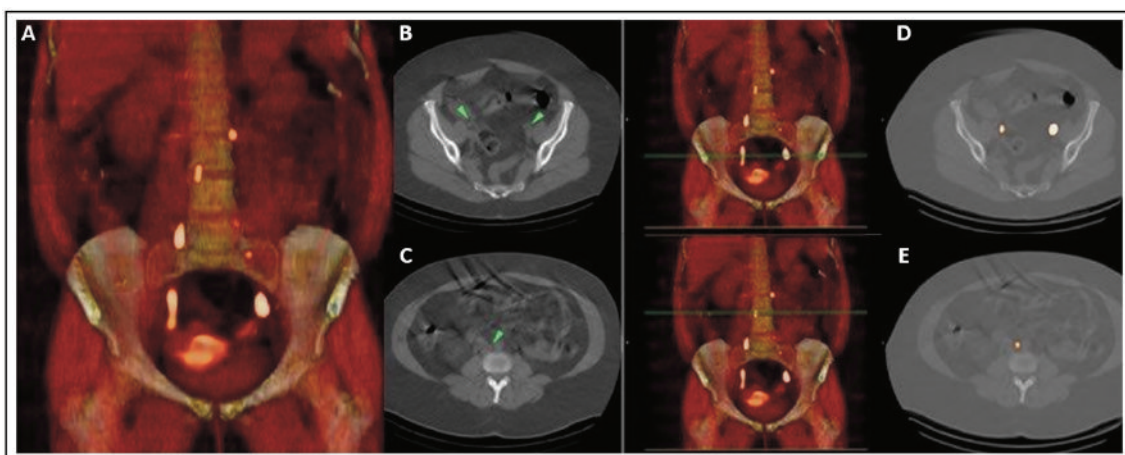
#### B - RADIOTRAZADORES

La utilización de radiotrazadores como el [<sup>99m</sup>Tc]Tc-nanocoloide de albúmina, que tienen emisión de rayos gamma, permite detectar los ganglios centinela tanto de forma preoperatoria, mediante el uso de técnicas gammagráficas como la linfogammagrafía o la tomografía por emisión de fotón único/tomografía computarizada (SPECT/TC), como de forma intraoperatoria mediante una sonda gammadetectora. Existen en el mercado gammasondas diseñadas para el abordaje laparotómico y laparoscópico.

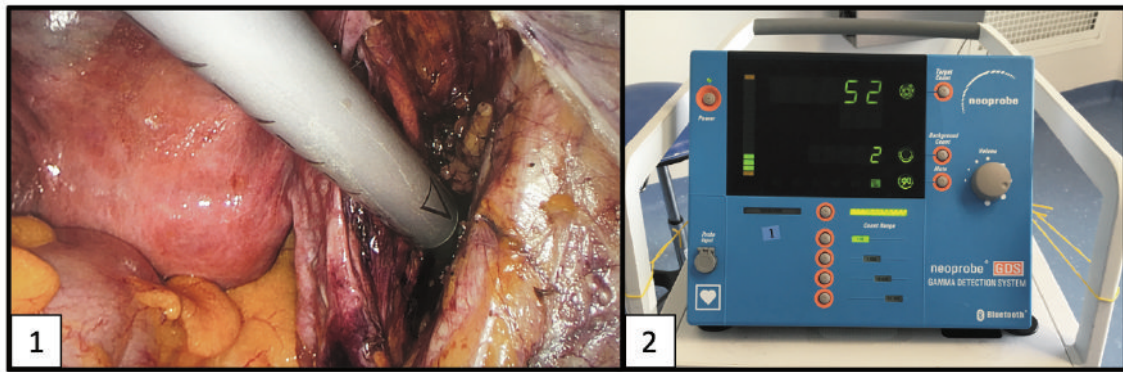
A diferencia de los colorantes, la ventaja de esta técnica es que permite obtener la información de la localización de los ganglios centinela antes de la cirugía, ofreciendo imágenes del **mapa linfático** que se utilizarán como **guía durante la intervención**. El radiotrazador es captado por los macrófagos y queda retenido en los ganglios linfáticos durante horas, lo que permite inyectarlo el día previo a la cirugía (hasta 18-24 horas antes), dando tiempo a obtener un mapa linfático para la cirugía. La linfogammagrafía planar nos da información sobre el número de ganglios centinela y los territorios de drenaje. La SPECT/TC no solo incrementa el número de ganglios centinela detectados preoperatoriamente, sino que aporta una información adicional respecto a la localización anatómica precisa de los ganglios centinela, así como a su relación con los vasos<sup>78,79</sup>. La dosis inyectada de radiotrazador varía en función del tiempo que transcurre desde la inyección hasta la cirugía, entre 1 y 6 mCi (37-222 MBq) con un volumen comprendido entre 2 y 8 mL.

Una ventaja de esta técnica es que la emisión gamma del radiotrazador puede detectarse aunque se emita desde tejidos más profundos, lo que es particularmente interesante en pacientes con cáncer de endometrio, ya que suelen presentar un exceso de tejido adiposo. Esta técnica suele utilizarse de forma combinada con un colorante azul o con el verde de indocianina, con el objetivo de facilitar su detección visual y optimizar la tasa de detección del ganglio centinela<sup>69,80</sup>.

En la actualidad se dispone de sondas gammadectoras duales, capaces de detectar la emisión gamma del [<sup>99m</sup>Tc]Tc-nanocoloide de albúmina y la emisión lumínica en el espectro de casi infrarrojos del verde de indocianina con una misma sonda detectora durante la cirugía<sup>81</sup>.



**Figura 9.** Imágenes de una tomografía por emisión de fotón único/tomografía computarizada (SPECT/TC) con reconstrucción volumétrica. [A] Drenaje pélvico bilateral y paraaórtico en la reconstrucción volumétrica. Las flechas verdes señalan los ganglios centinela pélvicos bilaterales [B y D] y paraaórtico interaortocavo [C y E] en los cortes axiales de la tomografía computarizada [B y C] y de la SPECT/TC [D y E], respectivamente.



**Figura 10.** Detección del ganglio centinela mediante la inyección de radiotrazador.

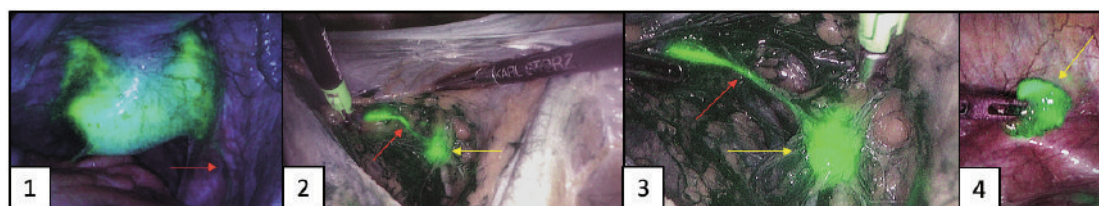
- [1] Gammasonda detectando un ganglio centinela situado por debajo de la vena ílica externa derecha.  
 [2] Pantalla del módulo de detección de la sonda gammadetectora mostrando la actividad radioactiva procedente del ganglio centinela.

### C - FLUORESCENCIA PRÓXIMA AL INFRARROJO

El **verde de indocianina** es un trazador que emite una señal lumínica en el rango del espectro electromagnético próximo al infrarrojo. No es posible la detección del verde de indocianina a simple vista, por lo que esta técnica requiere el uso de equipos con cámaras especiales que estimulen al trazador para que emita la luz y pueda ser detectado, siendo éste su principal inconveniente. Puede aplicarse mediante un abordaje laparotómico, laparoscópico o robótico. El riesgo de reacciones adversas asociado a la inyección del verde de indocianina es extremadamente bajo, pero su uso debe ser evitado en pacientes con insuficiencia hepática puesto que su excreción es exclusivamente por esta vía. También debe usarse con precaución en pacientes con alteraciones tiroideas.

Un reciente ensayo clínico aleatorizado ha demostrado que el uso del verde de indocianina aumenta la tasa de detección del ganglio centinela por hemipelvis en comparación con el azul de metileno en mujeres diagnosticadas de cáncer de endometrio y operadas mediante cirugía mínimamente invasiva<sup>82</sup>. En la misma línea, otro ensayo multicéntrico aleatorizado describió un aumento del número de ganglios centinela detectados con verde de indocianina en comparación con el azul de isosulfán en pacientes con neoplasias cervicales o uterinas<sup>83</sup>. Además, este mejor drenaje del verde de indocianina, respecto a los colorantes vitales, es especialmente notorio en pacientes obesas<sup>84</sup>. Todo esto ha supuesto un creciente interés hacia esta técnica y las guías europeas del cáncer de endometrio, recientemente actualizadas, consideran la inyección de verde de indocianina como la técnica de elección. Aún así, el uso de verde de indocianina se ha asociado a una mayor tasa de *empty packets* al inicio de la curva de aprendizaje del procedimiento de la detección del ganglio centinela con este

trazador<sup>85,86</sup>. Los *empty packets* corresponden a tejido adiposo sin contenido ganglionar en el estudio anatomopatológico definitivo, probablemente debido a la alta difusión del trazador.



**Figura 11.** Detección del ganglio centinela mediante la inyección cervical de verde de indocianina.

[1] Se observa la fuerte captación de fluorescencia a nivel cervical. La flecha roja indica el canal linfático visible a través del peritoneo dirigiéndose al área pélvica derecha.

[2] Después de la apertura del retroperitoneo, se evidencia el canal linfático (flecha roja) dirigiéndose hacia el ganglio centinela (flecha amarilla) que está situado encima del nervio obturador derecho.

[3] La flecha roja indica el canal linfático que proviene del parametrio y se aboca al ganglio centinela (flecha amarilla), localizado en la fosa obturatriz.

[4] La flecha amarilla indica el ganglio centinela después de su disección.

#### INYECCIÓN DEL TRAZADOR EN EL CÁNCER DE ENDOMETRIO:

La controversia respecto al tipo de inyección del trazador en el cáncer de endometrio se debe principalmente a la complejidad del drenaje linfático del cuerpo uterino (Figura 7). Se han propuesto diversas técnicas con diferentes puntos de inyección que muestran diferentes tasas de detección, capacidades diagnósticas variables y una mayor o menor representación anatómica del drenaje endometrial.

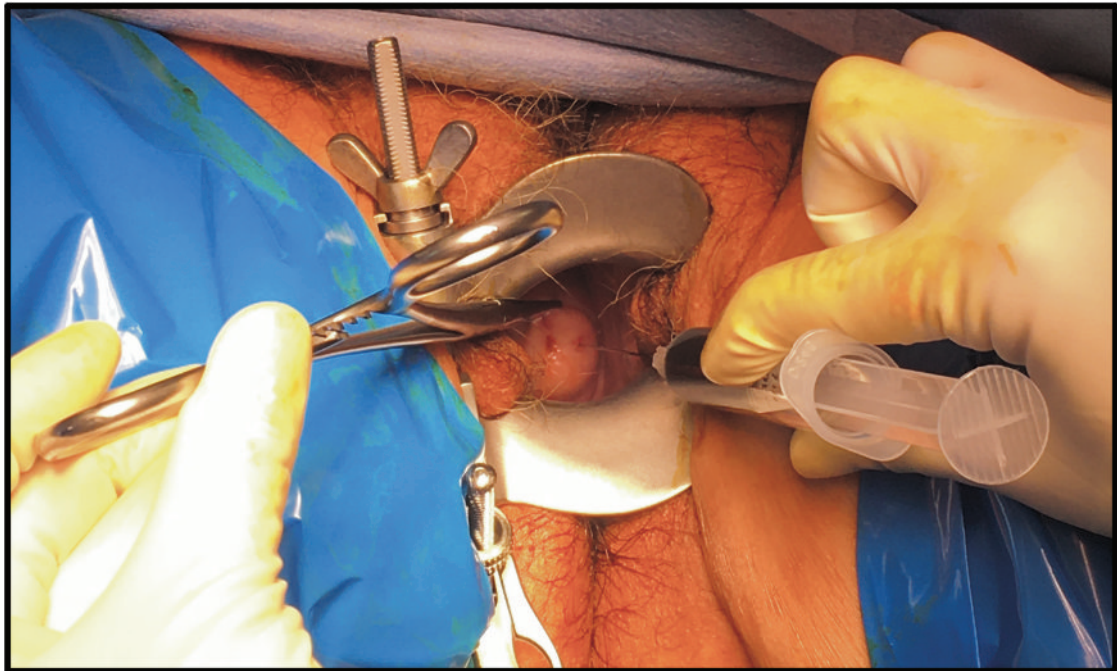
##### A - INYECCIÓN CERVICAL

La dificultad de inyectar el trazador alrededor del tumor, como se realiza en otras neoplasias, motivó a que la mayoría de autores optasen por la inyección del trazador en el cuello uterino<sup>76,87,88</sup>, de manera similar a la técnica de inyección utilizada en el cáncer de cérvix. La principal ventaja de esta técnica es su sencillez y reproducibilidad. La punción cervical ofrece las tasas más altas de detección global y bilateral por encima del 90%<sup>75,89-98</sup> y de 70%<sup>75,84,89-91,94-96</sup>, respectivamente, alcanzando rangos de sensibilidad y valor predictivo negativo elevados: 84%-100% y 97-100%, respectivamente<sup>69,70,75,90,92-94,96-102</sup>. A día de hoy, es la vía de inyección más utilizada para la detección del ganglio centinela en el cáncer de endometrio<sup>18</sup>.

Sin embargo, como se menciona previamente, el drenaje linfático del cuerpo uterino no es idéntico al del cérvix (Figura 7). El cuello uterino presenta un drenaje inicial al área pélvica que asciende posteriormente al área paraaórtica. El cuerpo uterino, además de presentar el drenaje escalonado del cuello, también presenta un drenaje directo hacia el área paraaórtica a través de los infundíbulos pélvicos. El drenaje escalonado del cuello uterino podría explicar las



tasas generalmente bajas de detección de ganglios centinela en el área paraaórtica con la técnica de inyección cervical<sup>32,69,89-91,93,94,96,99,103-105</sup>. Esta falta de representación del drenaje endometrial directamente al área aórtica con esta técnica es el argumento que motivó a diversos grupos a utilizar otras vías de inyección.



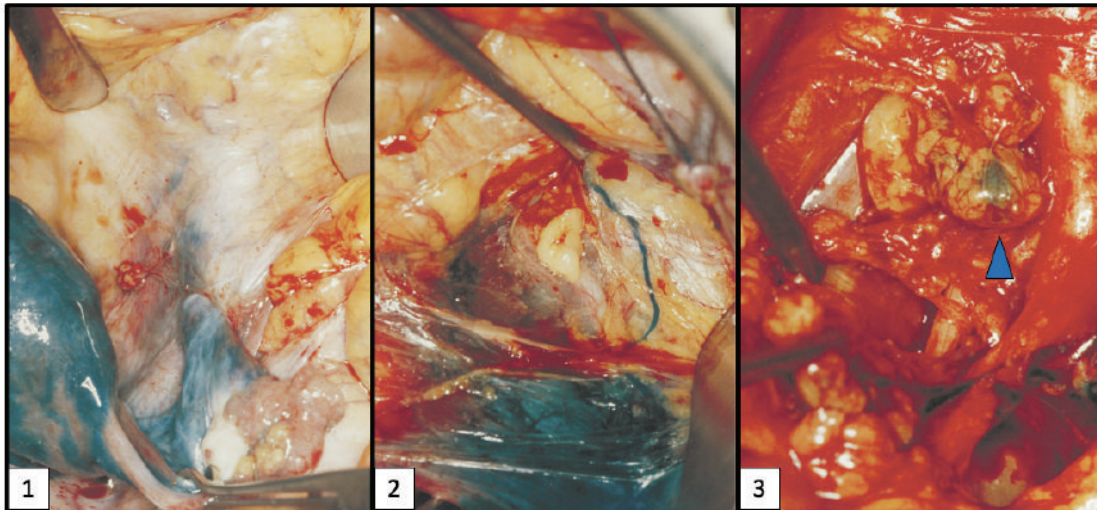
**Figura 12.** Inyección cervical de verde de indocianina a las 3 horarias para la detección del ganglio centinela en una paciente con cáncer de endometrio.

#### *B - INYECCIÓN SUBSerosa-MIOMETRIAL*

La inyección intraoperatoria subserosa o miometrial representa una alternativa a la inyección cervical, con el objetivo de conseguir una mejor representación anatómica del drenaje endometrial. Pese a que diversos trabajos ponen de manifiesto una menor tasa de detección global y bilateral de ganglios centinela con esta técnica respecto a la inyección cervical, estos valores son muy variables (45%-100% y 13%-49%, respectivamente)<sup>67,89,91,106-111</sup>. Sin embargo, la tasa de detección de ganglios centinela paraaórticos es significativamente mayor que con la punción cervical, pudiendo llegar al 35% en algunos estudios<sup>91,107,110</sup>.

A pesar de que este método de inyección es técnicamente fácil de realizar, presenta dos importantes inconvenientes. En primer lugar, por lo general, se realiza mediante un abordaje laparotómico<sup>67,107,108,110,111</sup>, lo que aumenta la morbilidad de la cirugía. En segundo lugar, la inyección debe realizarse de forma intraoperatoria, lo que no permite una planificación de la

cirugía. Además, la capacidad diagnóstica de esta técnica en los trabajos publicados presenta valores muy heterogéneos. Algunos autores describen altos valores de sensibilidad (74%-100%) y valor predictivo negativo (98%-100%)<sup>89,91,108-110</sup>, mientras que otros muestran una menor sensibilidad en comparación con las técnicas de inyección cervical e histeroscópica<sup>106</sup>.



Burke TW. *Gynecol Oncol*. 1996.

**Figura 13.** Inyección subserosa-miometrial de azul de isosulfán a nivel del fundus uterino<sup>67</sup>.

- [1] Se puede observar la superficie del útero teñida de azul, así como la migración del colorante a través del cuerno uterino y del infundíbulo pélvico.
- [2] Después de la apertura del espacio retroperitoneal, se puede observar el canal linfático azul dirigiéndose hacia la fosa obturatriz.
- [3] La flecha indica otro ganglio centinela azul situado en el área ilíaca común.

### C - INYECCIÓN HISTEROSCÓPICA

Esta técnica de punción también se desarrolló para mejorar la representación del drenaje linfático del endometrio. De forma análoga a otras neoplasias como el melanoma o el cáncer de mama, la técnica histeroscópica otorga la posibilidad de realizar la inyección peritumoral del trazador<sup>89,108,111-117</sup>.

La tasa de detección global de esta técnica varía según los estudios, en los que oscila desde un 50% hasta un 95%, siendo por lo general más baja que la tasa de detección ofrecida por la inyección cervical. Del mismo modo, la tasa de detección bilateral es inferior a la obtenida con la inyección cervical, aunque llega al 50-60% en algunos estudios<sup>76,89,108,112-114,116,117</sup>. Sin embargo, la tasa de detección de ganglios centinela paraaórticos es superior a la tasa obtenida con la técnica de inyección subserosa-miometrial, llegando a más del 50% según varios autores<sup>89,112,114,116,117</sup>. La sensibilidad reportada con esta técnica varía entre el 58% y el



100%<sup>108,112,113,116</sup>. Los principales inconvenientes de la inyección histeroscópica de trazador son su mayor complejidad, su elevado coste y que resulta más invasiva para las pacientes.

Así, el principal inconveniente de la inyección cervical, que es la falta de representación del drenaje endometrial con una baja tasa de detección de ganglios centinela paraaórticos, ha llevado a diversos grupos a utilizar las técnicas de inyección miometrial. Sin embargo, estas técnicas presentan una menor tasa de detección global y bilateral de ganglios centinela en comparación con la técnica cervical. Son diversos los estudios que evalúan los factores que podrían influenciar en la tasa de detección del ganglio centinela con la técnica de inyección cervical<sup>84,118-126</sup>, pero hasta donde sabemos, esto no ha sido evaluado en las técnicas de inyección miometrial. Disponer de la información de cuáles son los factores que influyen en la tasa de detección del ganglio centinela con estas técnicas nos permitiría no solo entender la alta variabilidad en las tasas de detección entre los diferentes estudios, sino también optimizar la tasa de detección con las técnicas de inyección miometrial, en caso de que se tratara de factores modificables.

#### **7.4. UTILIZACIÓN CLÍNICA DEL GANGLIO CENTINELA EN EL CÁNCER DE ENDOMETRIO**

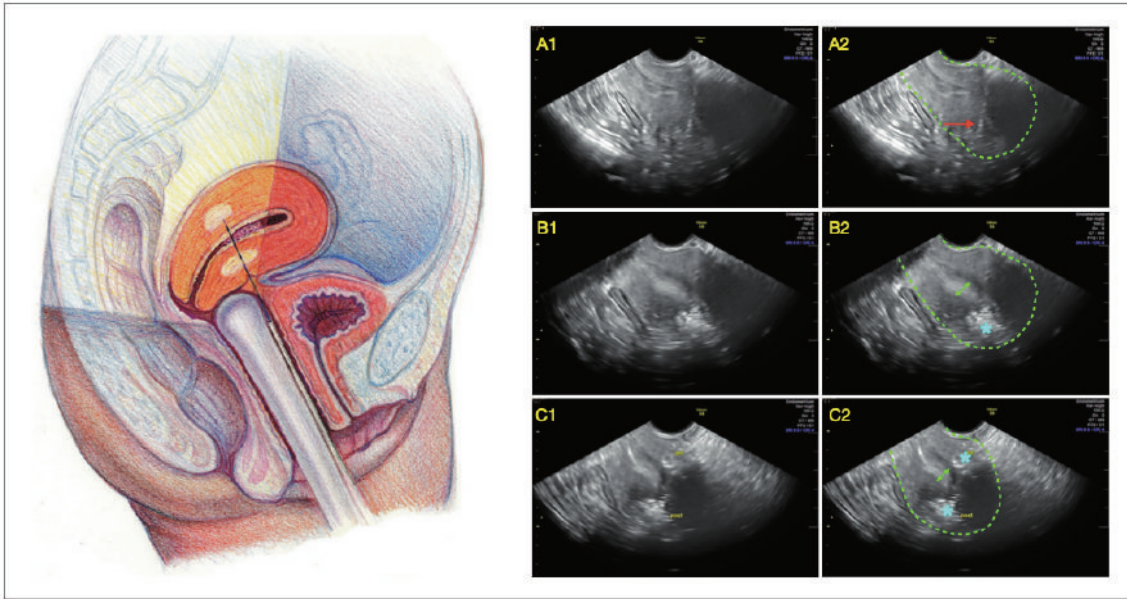
Las últimas guías clínicas para el cáncer de endometrio recomiendan considerar la biopsia selectiva del ganglio centinela en las pacientes con bajo riesgo de invasión ganglionar, en las que la linfadenectomía sistemática no está recomendada<sup>8,18</sup>. De hecho, en este grupo de pacientes de bajo riesgo<sup>127</sup>, la probabilidad de afectación aórtica es muy baja. Por este motivo, a pesar de que la técnica de inyección cervical presente una baja tasa de detección de ganglios centinela paraaórticos, se considera un abordaje adecuado en este grupo de pacientes<sup>8,69,76,87</sup>. De hecho, la disección del ganglio centinela puede ser incluso omitida en las pacientes de bajo riesgo sin invasión miometrial<sup>18</sup>.

En cambio, las pacientes de riesgo intermedio y alto tienen tasas de invasión ganglionar que pueden llegar hasta el 20%-30%<sup>31-33</sup> y, en caso de invasión pélvica, la tasa de afectación linfática paraaórtica es del 67%<sup>29</sup>. En la reciente actualización de las guías europeas del cáncer de endometrio<sup>18</sup> se acepta la inyección cervical con verde de indocianina para la detección del ganglio centinela como una alternativa a la linfadenectomía sistemática en estas pacientes. A pesar de ello, con la baja tasa de detección de ganglios centinela paraaórticos mediante la técnica de inyección cervical y la necesidad de evaluar el estado ganglionar paraaórtico en las pacientes con cáncer de endometrio de riesgo intermedio y alto, la técnica de inyección cervical de trazador sigue siendo cuestionada por muchos autores. Así, surge la necesidad de desarrollar

una técnica de inyección para detectar ganglios centinela paraaórticos que sean representativos del estado ganglionar de esta región, de forma independiente del territorio pélvico.

### **7.5. ESTUDIO PILOTO TUMIR**

Con el objetivo de (1) mejorar la representación del drenaje linfático endometrial y la tasa de ganglios centinela paraaórticos respecto a la inyección cervical, (2) aumentar la tasa de detección global de ganglios centinela respecto a la inyección serosa-miometrial y (3) mejorar la reproducibilidad y disminuir la complejidad de la técnica respecto a la inyección histeroscópica, nuestro equipo desarrolló el método de punción transvaginal ecoguiada para inyectar el radiotrazador en el miometrio (TUMIR – *Transvaginal Ultrasound-guided Myometrial Injection of Radiotracer*). Esta técnica es similar a la utilizada en Reproducción Asistida para la transferencia embrionaria transmiometrial y resulta sencilla y bien tolerada. Por ello, se plantea como una posible técnica para detectar el ganglio centinela en el cáncer endometrio. En el año 2013, se publicó un estudio piloto que incluyó 74 pacientes. Los prometedores resultados preliminares de este trabajo sugirieron que se trataba de una técnica factible y segura, y permitían plantearla como una alternativa en el estudio del ganglio centinela en el cáncer de endometrio de riesgo intermedio y alto<sup>128</sup>.



Torné A. *Gynecol Oncol.* 2013.

**Figura 14.** Técnica TUMIR (*Transvaginal Ultrasound-guided Myometrial Injection of Radiotracer*). El dibujo a la izquierda muestra la inyección miometrial del radiotrazador guiada por ecografía transvaginal<sup>128</sup>. Las imágenes ecográficas a la derecha muestran las diferentes etapas de la técnica TUMIR:

- [A1] En la primera etapa, la aguja atraviesa el fórnix anterior, cruzando el miometrio anterior y la cavidad endometrial hasta acceder al miometrio posterior.
- [A2] La flecha roja indica el extremo de la aguja alcanzando el miometrio posterior. La línea discontinua verde delimita el contorno uterino.
- [B1] La mitad del volumen del radiotrazador es inyectada en los dos tercios externos del miometrio posterior.
- [B2] El asterisco azul muestra la acumulación de radiotrazador en el miometrio posterior. La línea discontinua verde delimita el contorno uterino y la doble flecha verde indica el engrosamiento endometrial.
- [C1] La aguja es retirada parcialmente para inyectar la mitad restante del radiotrazador en los dos tercios externos del miometrio anterior.
- [C2] Los dos asteriscos azules muestran la acumulación de radiotrazador en el miometrio anterior y posterior. La línea discontinua verde delimita el contorno uterino y la doble flecha verde indica el engrosamiento endometrial.

---

# HIPÓTESIS



## HIPÓTESIS

---

El estado ganglionar en el cáncer de endometrio tiene una importante implicación pronóstica y es fundamental en la elección del tratamiento adyuvante. A pesar de ello, la linfadenectomía sistemática supone un sobretratamiento en las pacientes sin afectación ganglionar, con un incremento significativo de la morbilidad. Todo ello ha motivado el desarrollo de la biopsia selectiva del ganglio centinela en el cáncer de endometrio cuyo objetivo es evaluar el estado ganglionar evitando la morbilidad asociada a la linfadenectomía. La técnica más utilizada actualmente es la inyección cervical, con el principal inconveniente de que no refleja el mapa linfático del cuerpo uterino y que puede infradiagnosticar la afectación ganglionar paraaórtica exclusiva. Por ello, se han desarrollado las técnicas de inyección miometrial, como la inyección subserosa-miometrial o la inyección histeroscópica, que proporcionan una información más fidedigna del drenaje linfático endometrial con una mayor tasa de ganglios centinela paraaórticos, pero que presentan una menor tasa de detección global y bilateral, además de implicar una mayor complejidad técnica que la inyección cervical.

Diversos estudios evalúan los factores que podrían influir en la tasa de detección del ganglio centinela con la técnica de inyección cervical. Sin embargo, se desconocen los factores clínicos, tumorales o técnicos que podrían estar asociados al fallo de detección del ganglio centinela con las técnicas de inyección miometrial. Una de las técnicas alternativas de inyección miometrial propuestas recientemente es la punción transvaginal ecoguiada (TUMIR). Un pequeño estudio piloto realizado en nuestro centro mostró que se trata de una técnica segura y bien tolerada con resultados prometedores. Conocer los factores que influyen en la tasa de detección del ganglio centinela con la técnica TUMIR, nos permitiría mejorar el rendimiento de esta técnica, en el caso de que se tratara de factores modificables.

Además, la información sobre el estado ganglionar es especialmente relevante en pacientes con cáncer de endometrio de riesgo preoperatorio intermedio y alto, ya que tienen un mayor riesgo de invasión ganglionar pélvica y/o paraaórtica. La baja tasa de detección de ganglios centinela paraaórticos mediante la técnica de inyección cervical cuestiona su uso en estas pacientes. Así, surge la necesidad de evaluar, por un lado, si la técnica TUMIR permite obtener ganglios centinela representativos del drenaje endometrial, y por otro, si tiene una sensibilidad y un valor predictivo negativo elevados para detectar metástasis ganglionares pélvicas y paraaórticas.

En base a estas premisas se plantean las siguientes hipótesis:

1. Determinados factores clínicos, tumorales y/o técnicos influyen en la tasa de detección preoperatoria del ganglio centinela con la técnica TUMIR (inyección del radiotrazador mediante la punción miometrial guiada por ecografía transvaginal) en mujeres con cáncer de endometrio de riesgo intermedio y alto.
2. La técnica TUMIR tiene una sensibilidad y un valor predictivo negativo altos para detectar metástasis ganglionares y permite la detección de ganglios centinela representativos del mapa linfático endometrial con una alta tasa de detección de ganglios centinela paraaórticos en pacientes con cáncer de endometrio de riesgo intermedio y alto.

---

# OBJETIVOS





# OBJETIVOS

---

## OBJETIVOS GENERALES

1. Determinar los **factores clínicos, tumorales y/o técnicos** que influyen en la **tasa de detección preoperatoria** del ganglio centinela cuando se aplica la técnica TUMIR (inyección del trazador mediante la punción miometrial guiada por ecografía transvaginal) en mujeres con cáncer de endometrio de riesgo intermedio y alto.
2. Determinar la **capacidad diagnóstica** de la **técnica TUMIR** para detectar metástasis ganglionares en pacientes con cáncer de endometrio de riesgo intermedio y alto.

## OBJETIVOS ESPECÍFICOS

1. Determinar la **tasa de detección preoperatoria** del ganglio centinela mediante la técnica TUMIR en pacientes con cáncer de endometrio de riesgo intermedio y alto.
2. Describir la **curva de aprendizaje** de un ecografista ginecológico para realizar de manera óptima la técnica TUMIR.
3. Evaluar si la **tasa de detección preoperatoria** del ganglio centinela mediante la técnica TUMIR en pacientes con cáncer de endometrio de riesgo intermedio y alto se ve **influenciada** por **características clínicas de las pacientes** (edad, índice de masa corporal y presencia de miomas).
4. Evaluar si la **tasa de detección preoperatoria** del ganglio centinela mediante la técnica TUMIR en pacientes con cáncer de endometrio de riesgo intermedio y alto se ve **influenciada** por **características tumorales** (tamaño tumoral, invasión

vasculolinfática, infiltración miometrial, invasión ganglionar, subtipo y grado histológico, estadio FIGO).

5. Evaluar si la **tasa de detección preoperatoria** del ganglio centinela mediante la técnica TUMIR en pacientes con cáncer de endometrio de riesgo intermedio y alto se ve **influenciada** por **factores técnicos** (volumen inyectado de radiotrazador, dosis de radiotrazador y número de procedimientos realizados por el ecografista).
6. Determinar la **tasa de detección intraoperatoria global** del ganglio centinela mediante la técnica TUMIR en pacientes con cáncer de endometrio de riesgo intermedio y alto.
7. Determinar la **tasa de detección intraoperatoria pélvica bilateral** del ganglio centinela mediante la técnica TUMIR en pacientes con cáncer de endometrio de riesgo intermedio y alto.
8. Determinar la **tasa de detección intraoperatoria** de ganglios centinela **paraaórticos** mediante la técnica TUMIR en pacientes con cáncer de endometrio de riesgo intermedio y alto.
9. Evaluar la **sensibilidad** y el **valor predictivo negativo** de la biopsia selectiva de los ganglios centinela detectados mediante la técnica TUMIR para la **detección de metástasis ganglionares**.
10. Evaluar la **sensibilidad** y el **valor predictivo negativo** de la biopsia selectiva de los ganglios centinela paraaórticos detectados mediante la técnica TUMIR para la **detección de metástasis ganglionares paraaórticas**.

## **MATERIAL, MÉTODOS Y RESULTADOS**

---



## MATERIAL, MÉTODOS Y RESULTADOS

---

La descripción de las pacientes, la metodología utilizada, así como los resultados encontrados en las diferentes investigaciones realizadas, se encuentran detalladamente explicados en las secciones de “*Material and Methods*” y “*Results*” de cada uno de los dos artículos que constituyen el cuerpo de la presente tesis doctoral. Los dos artículos se incluyen a continuación tal y como se encuentran en la literatura científica.



## Estudio 1

### ***Predictive Factors of Preoperative Sentinel Lymph Node Detection in Intermediate and High-Risk Endometrial Cancer***

Autores:

Angeles MA, Migliorelli F, León-Ramírez LF, Ros C, Perissinotti A, Tapias A, Casanueva-Eliceiry S, Pahisa J, Torné A, Vidal-Sicart S, Del Pino M, Paredes P.

Q J Nucl Med Mol Imaging. 2020 February 18. DOI: 10.23736/S1824-4785.20.03246-X.

*Estado: Publicado.*

*Factor de impacto de la revista (2020): 2,346*

*Ranking: 89/133 en Radiología, Medicina Nuclear e Imagen Médica (Q3).*





ARTICLE ONLINE FIRST

This provisional PDF corresponds to the article as it appeared upon acceptance.

A copyedited and fully formatted version will be made available soon.

The final version may contain major or minor changes.

## Predictive factors of preoperative sentinel lymph node detection in intermediate and high-risk endometrial cancer

Martina Aida ANGELES, Federico MIGLIORELLI, Luisa Fernanda LEÓN RAMÍREZ, Cristina ROS, Andrés PERISSINOTTI, Andrés TAPIAS, Sebastián CASANUEVA-ELICEIRY, Jaume PAHISA, Aureli TORNÉ, Sergi VIDAL-SICART, Marta DEL PINO, Pilar PAREDES

*The Quarterly Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging* 2020 Feb 18

DOI: 10.23736/S1824-4785.20.03246-X

Article type: Original Article

© 2020 EDIZIONI MINERVA MEDICA

Article first published online: February 18, 2020

Manuscript accepted: February 13, 2020

Manuscript received: January 16, 2020

Subscription: Information about subscribing to Minerva Medica journals is online at:

<http://www.minervamedica.it/en/how-to-order-journals.php>

Reprints and permissions: For information about reprints and permissions send an email to:

[journals.dept@minervamedica.it](mailto:journals.dept@minervamedica.it) - [journals2.dept@minervamedica.it](mailto:journals2.dept@minervamedica.it) - [journals6.dept@minervamedica.it](mailto:journals6.dept@minervamedica.it)

**TITLE: Predictive factors of preoperative sentinel lymph node detection in intermediate and high-risk endometrial cancer**

AUTHORS:

Martina Aida ANGELES<sup>1,2,\*</sup>, Federico MIGLIORELLI<sup>3</sup>, Luisa Fernanda LEÓN RAMÍREZ<sup>4</sup>, Cristina ROS<sup>1</sup>, Andrés PERISSINOTTI<sup>5,6</sup>, Andrés TAPIAS<sup>5</sup>, Sebastián CASANUEVA-ELICEIRY<sup>5</sup>, Jaume PAHISA<sup>1,7</sup>, Aureli TORNÉ<sup>1,7</sup>, Sergi VIDAL-SICART<sup>5,7</sup>, Marta DEL PINO<sup>1,7,+</sup>, Pilar PAREDES<sup>5,7,+</sup>.

<sup>+</sup>These authors equally contributed to the work and should share co-senior authorship.

AFFILIATIONS:

<sup>1</sup> Institute Clinic of Gynecology, Obstetrics, and Neonatology, Hospital Clínic of Barcelona, Spain; <sup>2</sup> Department of Surgical Oncology, Institut Claudius Regaud, Institut Universitaire du Cancer de Toulouse - Oncopole, Toulouse, France; <sup>3</sup> Department of Gynecology and Obstetrics, Centre Hospitalier Intercommunal des Vallées de l'Ariège, St Jean de Verges, France; <sup>4</sup> Nuclear Medicine Department, Hospital Rey Juan Carlos, Madrid, Spain; <sup>5</sup> Department of Nuclear Medicine, Hospital Clínic of Barcelona, Spain; <sup>6</sup> Biomedical Research Networking Center in Bioengineering, Biomaterials and Nanomedicine (CIBER-BBN), Barcelona, Spain; <sup>7</sup> Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer (IDIBAPS) - Faculty of Medicine – University of Barcelona, Barcelona, Spain.

**Corresponding author\*:**

Martina Aida Angeles

Department of Gynecology and Obstetrics, Hospital Clínic Barcelona, University of Barcelona, Spain, Villarroel, 170. Esc. 5 3. 08036 Barcelona, tel: +34 93 227 54 00, fax: +34 93 227 54 54, E-mail address: [angeles@clinic.cat](mailto:angeles@clinic.cat).

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4401-3084>.

## ABSTRACT

### BACKGROUND:

In endometrial cancer (EC), sentinel lymph node (SLN) mapping has emerged as an alternative to systematic lymphadenectomy. Little is known about factors that might influence SLN preoperative detection. The aim of our study is to evaluate the clinical and technical variables that may influence on the success of SLN detection in preoperative lymphatic mapping in patients with intermediate and high-risk EC when performing Transvaginal Ultrasound-guided Myometrial Injection of Radiotracer (TUMIR).

### METHODS:

Between March 2006 and March 2017, we prospectively enrolled patients with histologically confirmed EC with intermediate or high-risk of lymphatic involvement. All women underwent SLN detection by using TUMIR approach. After radiotracer injection, pelvic and abdominal planar and SPECT/CT images were acquired to obtain a preoperative lymphoscintigraphic mapping. Pattern of drainage was registered and analyzed to identify the factors directly involved in drainage. Sonographer learning curves to perform TUMIR approach were created following Cumulative Sum and Wright methods. Univariate and multivariate analyses were performed using logistic regression.

### RESULTS:

During study period, 123 patients were included. SLN preoperative detection rate was 70.7%. Age under 75 years at diagnosis ( $p<0.01$ ), radiotracer injection above 4ml -high-volume- ( $p<0.01$ ), and tumoral size below 2 cm ( $p=0.04$ ) were associated with higher SLN preoperative detection rate. Twenty-five procedures were necessary to attain an adequate performance in TUMIR approach.

### CONCLUSIONS:

The higher SLN preoperative detection rate in women with intermediate and high-risk endometrial cancer after TUMIR approach was related with younger age, smaller tumors and high-volume injection of radiotracer. Sonographers are required to perform 25 procedures before acquiring an expertise in radiotracer injection.

**Key words:**

Influencing factors; Learning curve; Lymphoscintigraphic mapping; TUMIR; Ultrasound radiotracer injection

**TEXT****Introduction:**

In apparently uterine-confined endometrial cancer, sentinel lymph node (SLN) mapping has emerged as an alternative to systematic pelvic and paraaortic lymphadenectomy for surgical staging. SLN biopsy has shown to be as effective as systematic lymphadenectomy for detection of lymph node involvement without differences in terms of survival [1,4,5]. Thus, this approach allows avoiding the non-negligible morbidity related to systematic lymphadenectomy [2,3].

Different methods for SLN mapping in endometrial cancer have been reported [6–9]. The easiness of cervical injection results in a widespread use of this approach and it has been recommended in some guidelines [6,7,10]. However, endometrial and cervical lymphatic drainage are not identical. Transvaginal Ultrasound-guided Myometrial Injection of Radiotracer (TUMIR) –a technique which was previously described by our group– reflects more accurately the pattern of drainage of the superior third of the uterus [11]. Notwithstanding, little is known about the factors that might influence on SLN preoperative detection in TUMIR approach. Understanding these factors could lead us to improve the performance of this procedure.

There are few reports in the literature analyzing the factors which can affect SLN mapping in gynecological malignancies [12–14]. The aim of the present study is to evaluate the factors influencing on the success of SLN detection in preoperative lymphatic mapping in patients with intermediate and high-risk endometrial cancer when performing TUMIR approach.

## Materials and methods:

### *Patients and study design*

Between March 2006 and March 2017 patients attending Gynecological Oncology Department of our University Hospital with endometrial cancer diagnosis were considered eligible for this prospective study.

We consecutively enrolled patients with histologically confirmed diagnosis of endometrial cancer on endometrial curettage or hysteroscopic biopsy who were candidate for complete surgical staging because of intermediate or high-risk of lymph node involvement, fulfilling at least one of the following inclusion criteria: 1. Unfavorable histology (serous, clear cell or FIGO grade 3 endometrioid adenocarcinomas); 2. Myometrial invasion  $\geq 50\%$  suspected by imaging techniques (magnetic resonance imaging [MRI] or 3D-ultrasound); 3. Cervical stroma involvement confirmed by biopsy or suspected by imaging techniques.

Patients with any of the following criteria were excluded: 1. Contraindication for surgical staging; 2. Suspicious pelvic or paraaortic lymph nodes in computed tomography (CT) or MRI. 3. Metastatic disease in preoperative evaluation by CT or MRI, and histologically confirmed; 4. Previous surgery or radiotherapy in the pelvic or paraaortic node regions.

All patients were informed and signed a consent form. Institutional Review Board approval was obtained from our center (HCB/2006/3112).

### *Radiotracer injection methodology*

As previously described, transvaginal ultrasound-guided myometrial injection of radiotracer (TUMIR) –Tc-99m nanocolloid (Nanocoll®, GE Healthcare, Saluggia, Italy)– was performed 18 to 24 hours prior to the surgery [11]. The volume ranged from 2 to 8 ml and the injected dose from 3 to 6 MCi. A total volume of injected radiotracer superior to 4 ml was defined as a high-volume injection, whereas an injected volume  $\leq 4$  ml was considered a low-volume injection. At the beginning of the study, patients received radiotracer injection  $\leq 4$  ml. As a lower drainage of radiotracer was observed in patients with low-volume injection during the previous pilot study [11], the subsequent participants received an injection of radiotracer  $> 4$  ml, whenever possible. Aspen ultrasound imaging equipment (Siemens-Acuson Inc., MountainView, CA, USA) or Voluson ultrasound imaging equipment (Voluson v730Expert, General Electric, Germany), equipped with a 4-9 MHz two-dimensional vaginal probe with a needle guide attached to it, were used for the injection. In anteverted uterus, a

20-gauge biopsy needle (Gallini Medical Devices, Mantova, Italy) was passed through the anterior vaginal fornix, crossing the endometrial cavity, until the posterior uterine wall, where half of the volume was injected in the outer two-thirds of the myometrium. Then, the needle was partially removed, and the remaining volume of radiotracer was injected in the outer two-thirds of the anterior myometrium wall. In retroverted uterus, the injection of radiotracer was performed firstly into the anterior uterine wall and secondly into the posterior uterine wall [11]. All the procedures were performed by gynecological sonographers at our center in collaboration with nuclear medicine physicians.

### *Preoperative lymphoscintigraphy*

After radiotracer injection, pelvic and abdominal planar images (256×256 matrix, anterior and lateral views of 300 s/frame each) were acquired using a single-head (E-Cam, Siemens, Erlangen, Germany) or dual-headed (Hawkeye 4, General Electric, USA) gamma cameras fitted with a low energy-high resolution collimator. The images were obtained 30 minutes and 2-4 hours after tracer injection. Subsequently, single photon emission computed tomography (SPECT) (128×128 matrix, 120 frames, 20 s/frame) and low-dose CT (512×512 matrix, 140 kV and 2.5 mAs) images were acquired using a hybrid camera (Infinia Hawkeye 4, GE, Milwaukee, WI, USA) (Figure 1). Since 2012 volume-rendering images were generated using Osirix Dicom viewer (Pixmeo SARL, Geneva, Switzerland) in Unix-based operating system (MAC OS X, MacPro; Apple, Cupertino, CA) to obtain a 3-dimensional presentation to improve localization of SLNs.

SLNs were defined as the first nodes appearing on sequential images in a specific lymph node basin, those directly connected with the injection site by a lymphatic channel or if a combination of these criteria was present. Nodes appearing later in the same lymphatic basin were considered to be second echelon nodes. If SPECT/CT showed other hot spots in areas without drainage on the planar images or in regions close to the injection site but without visualization on previous planar images, these hot spots were also considered as SLNs.

### *Statistical analysis*

Statistical analyses were conducted using STATA 13 software (StataCorp, Texas, USA). Data were summarized by frequency and percentage for categorical variables and by mean and standard deviation (SD) for continuous variables.

SLN preoperative detection rate was defined as the number of patients with at least one SLN identified in the preoperative lymphatic mapping divided by the number of patients in whom radiotracer injection was performed.

To evaluate the number of procedures needed for a sonographer to be able to competently perform TUMIR technique, a learning curve was created following the Cumulative Sum (CUSUM) method [15]. We set the acceptable and unacceptable failure rates at 30% and 40%, respectively, and type I and II errors were both fixed at 0.1. Therefore, the subtracted amount  $s$  was 0.349 and the decision limit was established at -4.973. Further explanation regarding the construction of the curve and all the equations used can be found in the Supplementary Appendix.

Moreover, with the objective to show the expected detection rate for an individual sonographer according to the number of TUMIR techniques already accomplished, a curve was plotted based on the method described by Wright [16], which is based on the accumulated experience of the sonographers. For each number of already performed procedures, the graphic plots the accumulated SLN detection rate of all experiences completed by all the operators up to that moment. Therefore, this allows a visual estimation of the number of procedures required to achieve a stable detection rate (i.e. a plateau in expertise gain).

Univariate analysis was performed using logistic regression in order to determine the association between different variables (age at diagnosis, BMI, volume and dose of radiotracer, number of procedures performed by the sonographer, tumoral size, lymphovascular space invasion, myometrial infiltration, leiomyomas, lymph node involvement, histological type and grade, and FIGO stage) and SLN preoperative detection rate. A multivariate logistic regression approach was performed using variables which showed a statistical association with the outcome, and odds ratio (OR) were estimated along with their 95% confidence interval (CI). For all the statistical tests, differences were considered significant at 5% level, and all reported  $p$ -values were 2-sided. We also performed a similar sub-analysis to assess the association of these variables and specific areas of drainage (paraaortic and bilateral pelvic SLNs).



## Results:

One hundred twenty-three patients were included in the study. The mean age of these patients was 66.4 years (SD: 9.6) and the mean BMI was 28.2 kg/m<sup>2</sup> (SD: 5.0). The histological postoperative characteristics are summarized in Table I. Within the women included, high-volume injection of the radiotracer was performed in 107 (87.0%), while 16 (13.0%) patients received a low-volume injection. No differences according to histological type and grade, tumor size, lymphovascular space invasion, myometrial infiltration  $\geq$  50%, presence of leiomyomas, lymph node involvement or FIGO stage were found between women who received high or low-volume injection (data not shown).

SLN preoperative detection rate was 70.7% (87/123). In 36 patients, no SLN could be identified in their presurgical images. Among them, 24 women showed absence of drainage in planar images and SPECT/CT, and in 12 women there was a radiotracer spillage to the peritoneal cavity.

Table II displays the distribution of pelvic and paraaortic SLN preoperative mapping in the 87 patients with at least one SLN visualized. Pelvic drainage, with or without paraaortic drainage, was observed in 84 (84/87, 96.6%) patients, with bilateral SLN detection in 37% of cases. Paraaortic drainage was found in 36 (36/87, 41.4%) women.

Figure 2a displays the CUSUM learning curve of TUMIR. Starting at 26 procedures (CUSUM score of -4.99), the inferior decision limit is crossed, and the curve remains below this boundary as long as the performance has been evaluated. Figure 2b visually shows that, for more than 25 procedures, preoperative detection rate is over 65% and finally stabilizing around 70%, where the performance of the sonographer is only slightly increased with the accumulation of experience. The mean SLN preoperative detection rate for more than 25 procedures was 74.5%, and for 25 procedures or less it was 64.9%.

Table III shows the univariate and multivariate analyses of the association between different factors and SLN preoperative detection rate. Age at diagnosis under 75 years, high-volume injection of radiotracer, tumoral size below 2 cm, and injection performed by a sonographer with an experience of more than 25 procedures were associated with a higher detection rate in univariate analysis.

In multivariate analysis, age at diagnosis under 75 years, high-volume injection of radiotracer and tumoral size below 2 cm remained significantly associated with SLN

preoperative detection rate, while sonographer experience with more than 25 procedures was not found to be significant.

The association of the previously evaluated factors with the specific preoperative detection of paraaortic and bilateral pelvic SLNs was also evaluated. However, none of the evaluated factors were found to be specifically associated with paraaortic or bilateral pelvic SLN preoperative detection rates.

## Discussion:

SLN detection in endometrial cancer has been proposed in clinical practice to avoid the morbidity of systematic pelvic and paraaortic lymphadenectomy [2,3]. In our current protocol, the first step for SLN detection is to obtain a preoperative SLN lymphoscintigraphic mapping to plan and guide the surgery. However, in some cases, SLN preoperative detection is not achieved, hindering the information supplied to the surgeon to perform SLN biopsy procedure. The exact causes of failure are not known and there is lack of data in the literature regarding the different factors influencing SLN preoperative detection rate. To our knowledge, there is only one study evaluating parameters which affect SLN preoperative detection rate in endometrial cancer after radiotracer cervical injection [12]. Understanding these factors could help us to improve the performance of the technique increasing the success rate.

In the present study, age at diagnosis under 75 years, high-volume injection of radiotracer, tumoral size below 2 cm, and injection performed by a sonographer with an experience of more than 25 procedures were associated with a higher preoperative detection rate in the univariate analysis, but only age, radiotracer volume and tumoral size persisted significant in the multivariate analysis.

Previous reports have evaluated the association of patient's age at diagnosis with SLN preoperative detection rate using Tc-99m nanocolloid in gynecological malignancies, such as endometrial, cervical and vulvar cancer. In endometrial cancer, Sahbai et al. found that older age was correlated with low number of SLNs in SPECT/CT using a cervical injection of Tc-99m nanocolloid [12]. In other malignancies, such as cervical cancer, older age has also been associated with lower number of detected SLNs in SPECT/CT and a decreased SLN preoperative detection rate employing either radiotracer injection or combined technique

with patent blue [13,17]. In breast cancer, older age has been correlated with an increased time to depict the SLN in lymphoscintigraphic mapping and a decreased SLN preoperative detection rate when performing an injection of radiocolloid [18,19]. The lower rate of SLN preoperative detection in elder patients could be associated to the lymphatic alterations occurring with increasing age such as sclerotic changes in lymphatic vessels and decrease of the valve functioning and contractility that could lead to a slower tracer migration and lower storage of radiocolloid in the lymph nodes [14,20].

Regarding the correlation of tumoral size and decreased SLN preoperative detection, our results are in the same line of previous studies performed in patients with breast cancer. Cortes et al. found an increased SLN intraoperative detection rate after Tc-99m nanocolloid injection in patients with smaller tumors [21]. However, other studies have found a higher SLN intraoperative detection rate in patients with larger breast tumors, after dual injection of radiocolloid and blue dye [22]. In endometrial cancer, there is lack of evidence assessing the association between tumor size and SLN detection rate.

To our knowledge, there are no studies evaluating the association between the injected volume of radiotracer and SLN preoperative detection rate in endometrial cancer. In the present series, a volume of radiotracer injection above 4 ml was associated with higher detection rate compared with lower volume injection (75.7% vs. 37.5%). This represents a huge contrast when compared to other malignancies such as breast or cervical cancer, in which the employed volume is usually lower.

In our study, univariate analysis showed also association between the ultrasonographer experience and SLN preoperative detection rate. However, this finding could not be confirmed in the multivariate analysis. Ultrasound is a procedure operator-dependent and, therefore, the expertise is achieved after a training period with a variable number of procedures [23]. According to the learning curves of the present series, adequate performance is attained after completing more than 25 transvaginal ultrasound-guided myometrial injections. The mean SLN preoperative detection rate for more than 25 procedures was 74.5%, and 64.9% for 25 procedures or less. An inflection of the curve is observed at 25 procedures, from which SLN preoperative detection rate stabilizes and the performance of the sonographer slightly increases with the accumulation of experience.

We failed to find any association between SLN preoperative detection rate and other pathological or clinical factors, such as BMI. No other reports have assessed the association in endometrial cancer between BMI and SLN preoperative detection rate after radiotracer

injection. However, other groups have evaluated the SLN preoperative detection rate in neoplasias different than endometrial cancer reporting inconsistent associations. For example, in cervical cancer, Wuntakal et al. found that elevated BMI was associated with decreased SLN count by SPECT/CT [14]. In contrast, Kraft et al. did not find that BMI influenced on SLN preoperative detection rate when using radiotracer injection [13]. In breast cancer, some authors using radiocolloid injection have also described that increased BMI was correlated with longer SLN visualization time in lymphoscintigraphic mapping and with decreased SLN preoperative detection [18,19]. Interestingly, a previous study in endometrial cancer evaluated the association between BMI and intraoperative SLN detection when using blue dye injection. Higher BMI was associated with a decreased intraoperative SLN detection. This association was not found when employing indocyanine green instead of blue dye [24]. The association of higher BMI and decreased SLN preoperative detection may be explained by the slower lymphatic drainage in overweighed women, as it has already been suggested in breast cancer patients [25]. As well, the fatty infiltration of the lymph nodes could diminish the amount of tracer retained by these nodes [25].

In our study, the dose of radiotracer was not associated with SLN preoperative detection rate. However, previous studies in patients with endometrial cancer have described that lower injected activity of radiotracer is related with a lower number of SLNs detected in SPECT/TC [12].

In the present series, we did not find correlation of lymph node involvement, FIGO stage, or histological type and grade, with SLN preoperative detection rate, which is concordant with the report assessing the parameters influencing preoperative SLN detection rate in endometrial cancer [12]. However, in the present study, only women with intermediate and high-risk endometrial cancer were included. The association between lymph node involvement and SLN detection failure might be plausible. In fact, lymph node involvement could cause blockage and obstruction of the lymphatic channels, avoiding radiocolloid drainage into the nodes, as it has been suggested for other malignancies [26]. There is no data in the literature regarding the association of lymphovascular space invasion, myometrial infiltration and presence uterine leiomyomas with SLN preoperative detection rate. In our study, none of these factors were associated with SLN preoperative detection rate.

In the present series, SLN preoperative detection rate is of 71% and bilateral drainage was observed in almost 40% of cases, which is in line with data already published in earlier stages, especially when performing a myometrial injection [6].

Moreover, in our study, we find a high proportion (41%) of patients with paraaortic SLN detection; among them, 4% presented paraaortic SLN drainage exclusively, reflecting the complex lymphatic drainage of the uterus [27]. This proportion is higher than the paraaortic SLN detection rate obtained when using cervical injection [6], and this has been also demonstrated in other studies employing a non-cervical injection [28].

We did not find significant association between bilateral pelvic or paraaortic SLN preoperative detection rates and any of the evaluated factors. Previous studies performed on other neoplasias than endometrial cancer have described a positive association between younger age and bilateral SLN detection rate [14,17].

This is the first report assessing the factors which could influence on the success of SLN preoperative mapping in patients with intermediate and high-risk endometrial cancer undergoing a deep myometrial injection of radiotracer using TUMIR approach. The high proportion of patients with paraaortic SLNs with this procedure reflects the real anatomic lymphatic drainage of the endometrium. The main strength of our study is its prospective design including a large series of patients. A weakness of our work is its unicentric design, which could hinder its reproducibility.

### **Conclusions:**

The higher SLN preoperative detection rate in women with high-risk endometrial cancer was related with age under 75 years, tumor size smaller than 2 cm and a radiotracer volume above 4 ml. Well-designed multicentric studies evaluating the factors related with SLN preoperative detection would warrant to improve the performance of the technique and to offer to the patients the best approach for SLN detection.

## REFERENCES

1. Eriksson AGZ, Ducie J, Ali N, McGree ME, Weaver AL, Bogani G, et al., Comparison of a Sentinel Lymph Node and a Selective Lymphadenectomy Algorithm in Patients with Endometrioid Endometrial Carcinoma and Limited Myometrial Invasion. *Gynecol Oncol.* 2016;140:394-399.
2. Abu-Rustum NR, Alektiar K, Iasonos A, Lev G, Sonoda Y, Aghajanian C, et al., The incidence of symptomatic lower-extremity lymphedema following treatment of uterine corpus malignancies: A 12-year experience at Memorial Sloan-Kettering Cancer Center. *Gynecol Oncol.* 2006;103:714-718.
3. Orr J, Holloway R, Orr P, Holimon J. Surgical staging of uterine cancer: an analysis of perioperative morbidity. *Gynecol Oncol.* 1991;42:209-216.
4. 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;100:1707-1716.
5. Kitchener H, Swart AMC, Qian W, Amos C, Parmar MKB, ASTEC Study Group. Efficacy of systematic pelvic lymphadenectomy in endometrial cancer (MRC ASTEC trial): a randomised study. *The Lancet.* 2009;373:125–36.
6. Holloway RW, Abu-Rustum NR, Backes FJ, Boggess JF, Gotlieb WH, Jeffrey Lowery W, et al., Sentinel lymph node mapping and staging in endometrial cancer: A Society of Gynecologic Oncology literature review with consensus recommendations. *Gynecol Oncol.* 2017;146:405-415.
7. Kang S, Yoo HJ, Hwang JH, Lim MC, Seo SS, Park SY. Sentinel lymph node biopsy in endometrial cancer: Meta-analysis of 26 studies. *Gynecol Oncol.* 2011;123:522-527.
8. Robova H, Charvat M, Strnad P, Hrehorcak M, Taborska K, Skapa P, et al., Lymphatic mapping in endometrial cancer: comparison of hysteroscopic and subserosal injection and the distribution of sentinel lymph nodes. *Int J Gynecol Cancer.* 2009;19:391-394.
9. Perrone AM, Casadio P, Formelli G, Levorato M, Ghi T, Costa S, et al., Cervical and hysteroscopic injection for identification of sentinel lymph node in endometrial cancer. *Gynecol Oncol.* 2008;111:62-67.



10. Abu-Rustum NR, Yashar CM, Bean S, Bradley K, Campos SM, Chon HS, et al. NCCN Guidelines Version 5. Uterine Neoplasms. 2019.
11. Torné A, Pahisa J, Vidal-Sicart S, Martinez-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.* 2013;128:88-94.
12. Sahbai S, Taran FA, Staebler A, Wallwiener D, La Fougère C, Brucker S, et al., Sentinel lymph node mapping using SPECT/CT and gamma probe in endometrial cancer: an analysis of parameters affecting detection rate. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2017;44:1511-1519.
13. Kraft O, Havel M. Sentinel lymph nodes and planar scintigraphy and SPECT/CT in various types of tumours. Estimation of some factors influencing detection success. *Nucl Med Rev.* 2013;16:17-25.
14. Wuntakal R, Papadopoulos AJ, Montalto SA, Perovic M, Coutts M, Devaja O. Location of sentinel lymph node in cervical carcinoma and factors associated with unilateral detection. *Int J Gynecol Cancer.* 2015;25:1663-1668.
15. Steiner SH, Cook RJ, Farewell VT, Treasure T. Monitoring surgical performance using risk-adjusted cumulative sum charts. *Biostatistics.* 2000;1:441-452.
16. Wright TP. Factors Affecting the Cost of Airplanes. *J Aeronaut Sci.* 1936;3:122-128.
17. Bats AS, Frati A, Froissart M, Orliaguet I, Querleu D, Zerhoud S, et al., Feasibility and performance of lymphoscintigraphy in sentinel lymph node biopsy for early cervical cancer: results of the prospective multicenter SENTICOL study. *Ann Nucl Med.* 2015;29:63-70.
18. Aliakbarian M, Memar B, Jangjoo A, Zakavi SR, Reza Dabbagh Kakhki V, Aryana K, et al., Factors influencing the time of sentinel node visualization in breast cancer patients using intradermal injection of the radiotracer. *Am J Surg.* 2011;202:199-202.
19. Pritsivelis C, Garcia Mendonca CA, Pinheiro Pessoa MC, Coelho-Oliveira A, Gutfilen B, Barbosa Da Fonseca LM. Failure predictors of the sentinel lymph node in patients with breast cancer using Tc-99m sulfur colloid and periareolar injection. *Q J Nucl Med Mol Imaging.* 2007;51:189-193.
20. Conway WC, Faries MB, Nicholl MB, Terando AM, Glass EC, Sim M, et al., Age-Related Lymphatic Dysfunction in Melanoma Patients. *Ann Surg Oncol.* 2009;16:1548-1552.



21. Cortes Romera M, Bajen MT, Fernandez Leon A, Benito E, Azpeitia D, Prieto L, et al., Sentinel lymph node detection in patients with breast cancer. Influence of tumor size and age of the patient. *Rev Esp Med Nucl.* 2004;23:3-8.
22. Gschwantler-Kaulich D, Riegler-Keil M, Ruecklinger E, Singer CF, Seifert M, Kubista E. Factors influencing the identification rate of the sentinel node in breast cancer. *Eur J Cancer Care.* 2011;20:627-631.
23. Young SW, Dahiya N, Patel MD, Abrao MS, Magrina JF, Temkit M, et al., Initial Accuracy of and Learning Curve for Transvaginal Ultrasound with Bowel Preparation for Deep Endometriosis in a US Tertiary Care Center. *J Minim Invasive Gynecol.* 2017;24:1170-1176.
24. Eriksson AGZ, Montovano M, Beavis A, Soslow RA, Zhou Q, Abu-Rustum NR, 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.
25. Vidal-Sicart S, Valdés Olmos R. Sentinel Node Mapping for Breast Cancer: Current Situation. *J Oncol.* 2012;36:1341.
26. Devaja O, Mehra G, Coutts M, Montalto SA, Donaldson J, Kodampur M, et al., A Prospective Single-Center Study of Sentinel Lymph Node Detection in Cervical Carcinoma: Is There a Place in Clinical Practice? *Int J Gynecol Cancer.* 2012;22:1044-1049.
27. 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.
28. Martinelli F, Ditto A, Bogani G, Maggiore ULR, Signorelli M, Chiappa V, et al., Sentinel Lymph Node Mapping in Endometrial Cancer: Performance of Hysteroscopic Injection of Tracers. *Int J Gynecol Cancer.* 2020; [Online ahead of print].

## NOTES

**Conflicts of interest:** *the authors declare no conflict of interest.*

**Funding:**

Martina Aida Angeles acknowledges the grant support from "la Caixa" Foundation, Barcelona (Spain), ID 100010434. The fellowship code is LCF/BQ/EU18/11650038.

This research was funded by Instituto de Salud Carlos III (ICSIII) – Fondo de Investigación Sanitaria and ERDF "One Way to Europe" (PI060331 and PI1800728) and by Agència de Gestió d'Ajuts Universitaris i de Recerca (AGAUR 2009 SGR 1049 & 2014 SGR 279).

**Authors' contribution:**

Martina Aida Angeles: Conceptualization, data curation, methodology, writing-original draft.

Federico Migliorelli: Conceptualization, data curation, methodology, writing-original draft.

Luisa Fernanda León Ramírez: Conceptualization, project administration, methodology writing - review.

Cristina Ros: Conceptualization, project administration, methodology writing - review.

Andrés Perissinotti: Conceptualization, project administration, methodology writing - review.

Andrés Tapias: Conceptualization, data curation, methodology writing - review.

Sebastián Casanueva-Eliceiry: Conceptualization, methodology writing - review.

Jaume Pahisa: Conceptualization, project administration, methodology writing - review.

Aureli Torné: Conceptualization, project administration, methodology writing - review.

Sergi Vidal-Sicart: Conceptualization, project administration, methodology writing - review.

Marta del Pino: Conceptualization, project administration, methodology writing - review.

Pilar Paredes: Conceptualization, project administration, methodology writing - review.

## TABLES

Table I. Histological postoperative characteristics (n=123).

<b>Histological type and grade</b>	<b>n (%)</b>
Endometrioid	88 (71.5)
Grade 1 or 2	65 (73.9)
Grade 3	23 (26.1)
Serous	14 (11.4)
Mixed	8 (6.5)
Carcinosarcoma	6 (4.9)
Clear cell	5 (4.1)
Undifferentiated	1 (0.8)
Adenosquamous	1 (0.8)
<b>Tumoral size</b>	
< 2 cm	17 (13.8)
≥ 2 cm	106 (86.2)
<b>Lymphovascular space invasion</b>	
Yes	34 (27.6)
No	89 (72.4)
<b>Myometrial infiltration ≥ 50%</b>	
Yes	65 (52.8)
No	58 (47.2)
<b>Leiomyomas</b>	
Yes	54 (43.9)
No	69 (56.1)
<b>Multiple leiomyomas</b>	
Yes	30 (24.4)
No	93 (75.6)
<b>Lymph node involvement</b>	
Yes	26 (21.1)
No	97 (78.9)
<b>FIGO stage</b>	
IA	49 (39.8)
IB	35 (28.5)
II	11 (8.9)
IIIA	1 (0.8)
IIIB	1 (0.8)
IIIC1	14 (11.4)
IIIC2	8 (6.5)
IVA	0 (0)
IVB	4 (3.3)

**Table II.** Distribution of the pelvic and paraaortic sentinel lymph node preoperative mapping.

	SLN PRESURGICAL VISUALIZATION		
	Overall patients	Patients with high-volume injection*	Patients with low-volume injection†
<b>Area of SLN drainage</b>	n=87	n=81	n=6
Pelvis (exclusive)	51 (58.6)	47 (58.0)	4 (66.7)
Paraaortic (exclusive)	3 (3.5)	3 (3.7)	0 (0)
Pelvis + Paraaortic	33 (37.9)	31 (38.3)	2 (33.3)
<b>Pelvis side</b>	n=84	n=78	n=6
Left	28 (33.3)	24 (30.8)	4 (66.7)
Right	25 (29.8)	23 (29.5)	2 (33.3)
Bilateral	31 (36.9)	31 (39.7)	0 (0)

Note: Categorical variables are presented as absolute number (%).

\*high-volume injection: >4 ml

†low-volume injection: ≤4 ml

**Table III.** Univariate and multivariate analysis of sentinel lymph node preoperative detection.

	SLN visualiz ation Yes (n=87)	No (n=36)	<i>Univariate analysis</i>		<i>Multivariate analysis</i>	
			OR (CI 95%)	<i>p</i> - <i>value</i>	OR (CI 95%)	<i>p</i> - <i>value</i>
<b>Age at diagnosis</b>				<b>&lt;0.01</b>		<b>&lt;0.01</b>
< 75 years	76 (77.6)	22 (22.4)	Ref.		Ref.	
≥ 75 years	11 (44.0)	14 (56.0)	0.22 (0.09 – 0.57)		<b>0.26</b> <b>(0.10 – 0.71)</b>	
<b>Body mass Index</b>				<b>0.14</b>		
BMI < 30 kg/m <sup>2</sup>	55 (66.3)	28 (33.7)	Ref.			
BMI ≥ 30 kg/m <sup>2</sup>	32 (80.0)	8 (20.0)	2.03 (0.83 – 5.00)			
<b>Volume of radiotracer</b>				<b>&lt;0.01</b>		<b>&lt;0.01</b>
Low-volume (≤ 4 ml)	6 (37.5)	10 (62.5)	Ref.		Ref.	
High-volume (> 4 ml)	81 (75.7)	26 (24.3)	5.19 (1.72 – 15.7)		<b>6.23</b> <b>(1.71 – 22.8)</b>	
<b>Dose of radiotracer</b>				<b>0.83</b>		
< 5 MCi	61 (71.8)	24 (28.2)	Ref.			
≥ 5 MCi	26 (68.4)	12 (31.6)	0.85 (0.37 – 1.96)			
<b>Procedures performed by sonographer</b>				<b>0.04</b>		<b>0.08</b>
≤ 25 procedures	26 (59.1)	18 (40.9)	Ref.		Ref.	
> 25 procedures	61 (77.2)	18 (22.8)	2.34 (1.06 – 5.21)		2.25 (0.91 – 5.58)	
<b>Tumoral size</b>				<b>0.049</b>		<b>0.04</b>
< 2 cm	16 (94.1)	1 (5.9)	Ref.		Ref.	
≥ 2 cm	71 (67.0)	35 (33.0)	0.13 (0.02 – 1.00)		<b>0.09</b> <b>(0.01 – 0.84)</b>	
<b>Lymphovascular space invasion</b>				<b>0.67</b>		

Document signat digitalment per: MARTINA ANGELES FITE

	No	62 (69.7)	27 (30.3)	Ref.	
	Yes	25 (73.5)	9 (26.5)	1.21 (0.50 – 2.93)	0.05
<b>Myometrial infiltration <math>\geq 50\%</math></b>					
	No	46 (79.3)	12 (20.7)	Ref.	
	Yes	41 (63.1)	24 (36.9)	0.45 (0.20 – 1.00)	0.13
<b>Presence of leiomyomas</b>					
	No	45 (65.2)	24 (34.8)	Ref.	
	Yes	42 (77.8)	12 (22.2)	1.87 (0.83 – 4.20)	0.09
<b>Multiple leiomyomas</b>					
	No	62 (66.7)	31 (33.3)	Ref.	
	Yes	25 (83.3)	5 (16.7)	2.50 (0.87 – 7.16)	0.77
<b>Lymph node involvement</b>					
	No	68 (70.1)	29 (29.9)	Ref.	
	Yes	19 (73.1)	7 (26.9)	1.16 (0.44 – 3.05)	0.51
<b>Histological type</b>					
	Endometrioid	64 (72.7)	24 (27.3)	Ref.	
	Non-endometrioid	23 (65.7)	12 (34.3)	0.72 (0.31 – 1.67)	0.42
<b>Histological grade</b>					
	Endometrioid grade 1 or 2	48 (73.9)	17 (26.2)	Ref.	
	Endometrioid grade 3 or other high-grade subtypes	39 (67.2)	19 (32.8)	0.73 (0.33 – 1.58)	0.17
<b>FIGO stage</b>					
	IA-IB	60 (71.4)	24 (28.6)	Ref.	
	II	7 (63.6)	4 (36.4)	0.70 (0.19 – 2.61)	
	IIIA to IIIC	19 (79.2)	5 (20.8)	1.52 (0.51 – 4.53)	
	IVA-IVB*	1	3	0.13	

(25.0) (75.0) (0.01 – 1.35)

---

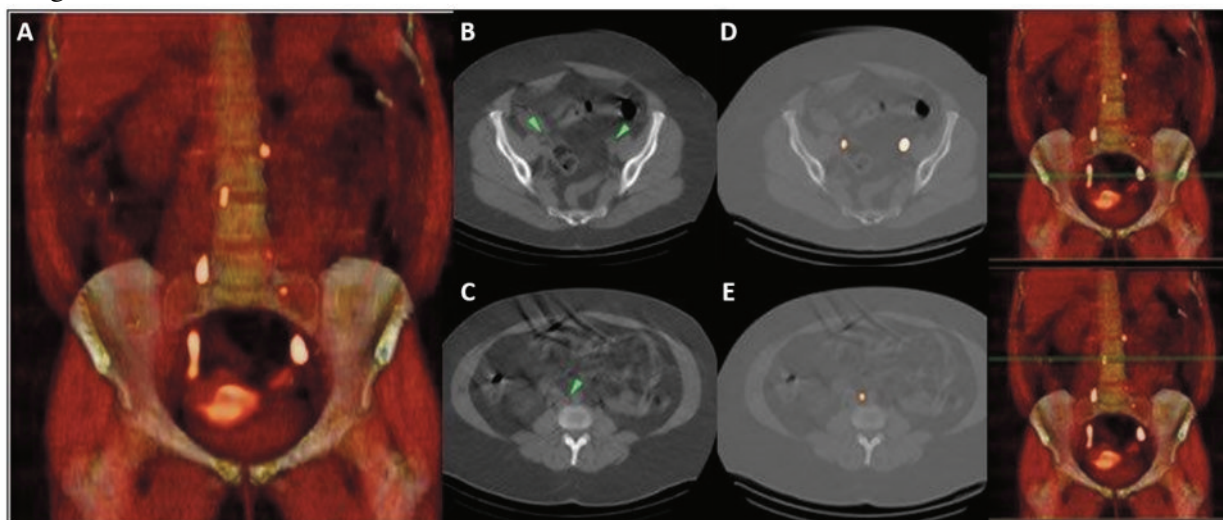
**TITLES OF FIGURES**

**Figure 1.** Single photon emission computed tomography (SPECT) and low-dose computed tomography (CT) images with volumetric reconstruction.

Bilateral pelvic and paraaortic drainage on the volumetric reconstruction of SPECT/CT images (A). Axial CT images show sentinel lymph nodes (SLN) on pelvic and paraaortic areas (B and C) and their respective hot spots on fused SPECT/CT images (D and E). Maximum intensity projection images with an horizontal green line indicate the level of the slice: pelvic (B and D) or paraaortic (C and E). The images show bilateral external iliac SLNs (B: green arrowheads; D), the left SLN being the most active. One paraaortic (interaortocaval) SLN was also identified on CT (C: green arrowheads) and on fused SPECT/CT images (E).

**Figure 2.** Transvaginal ultrasound-guided myometrial injection of radiotracer learning curves. **Figure 2a** on top, plotted after the Cumulative Sum method. **Figure 2b** below, using the Wright's method.

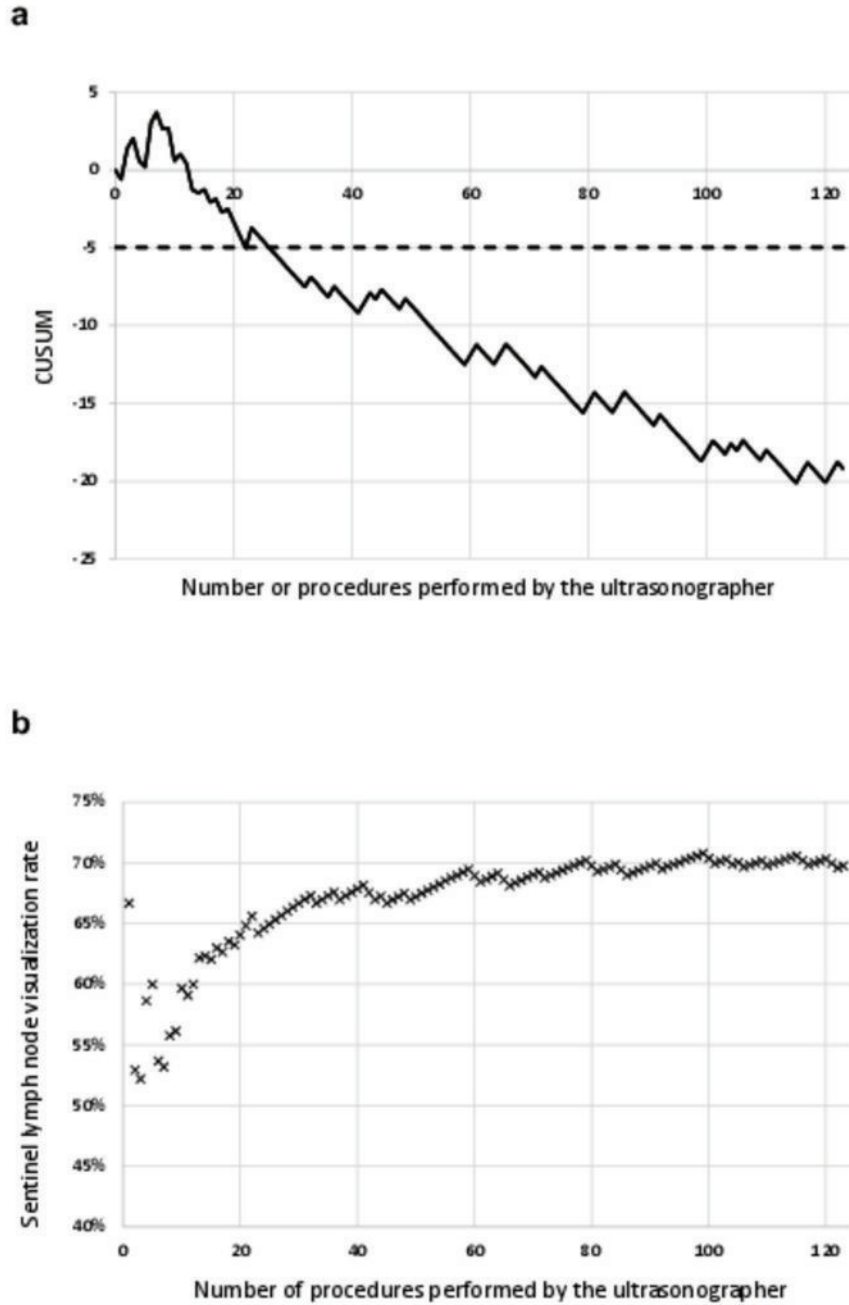
Figure 1.



Document signat digitalment per: MARTINA ANGELES FITTE



Figure 2.



## Supplementary Digital Material

Download supplementary material file: [Q J Nucl Med Mol Imaging-3246 1 V1 2020-01-16.docx](#)

## Estudio 2

### ***Paraaortic Sentinel Lymph Node Detection in Intermediate and High-Risk Endometrial Cancer by Transvaginal Ultrasound-guided Myometrial Injection of Radiotracer (TUMIR)***

Autores:

Angeles MA, Migliorelli F, Vidal-Sicart S, Saco A, Ordi J, Ros C, Fusté P, Munmany M, Escura S, Carreras N, Sánchez-Izquierdo N, Pahisa J, Torné A, Paredes P, Del Pino M.

J Gynecol Oncol. 2021 March 20. DOI: 10.3802/jgo.2021.32.e52.

*Editor's choice* de la edición de julio de 2021

*Estado: Publicado.*

*Factor de impacto de la revista (2020): 4,401*

*Ranking: 10/83 en Obstetricia y Ginecología (Q1).*



## Cooperative Group Report



### OPEN ACCESS

Received: Oct 6, 2020

Revised: Jan 21, 2021

Accepted: Feb 20, 2021

#### Correspondence to

**Pilar Paredes**

Department of Nuclear Medicine, Hospital  
Clínic of Barcelona, Faculty of Medicine,  
University of Barcelona, Casanova 143, 08036  
Barcelona, Spain.

E-mail: pparedes@clinic.cat


\*These authors equally contributed to the  
work and should be considered as first author.


Copyright © 2021. Asian Society of  
Gynecologic Oncology, Korean Society of  
Gynecologic Oncology, and Japan Society of  
Gynecologic Oncology


This is an Open Access article distributed  
under the terms of the Creative Commons  
Attribution Non-Commercial License ([https://  
creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/](https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/))  
which permits unrestricted non-commercial  
use, distribution, and reproduction in any  
medium, provided the original work is properly  
cited.


#### ORCID iDs


Martina Aida Angeles   
<https://orcid.org/0000-0003-4401-3084>


Federico Migliorelli   
<https://orcid.org/0000-0002-2185-369X>

Sergi Vidal-Sicart   
<https://orcid.org/0000-0002-6303-3606>

Adela Saco   
<https://orcid.org/0000-0001-9935-9045>

Jaume Ordi   
<https://orcid.org/0000-0002-4820-7954>

Cristina Ros   
<https://orcid.org/0000-0003-0455-6420>

Pere Fusté   
<https://orcid.org/0000-0002-8129-9897>

<https://ejgo.org>

# Paraaortic sentinel lymph node detection in intermediate and high-risk endometrial cancer by transvaginal ultrasound-guided myometrial injection of radiotracer (TUMIR)

Martina Aida Angeles <sup>1,2,\*</sup> Federico Migliorelli <sup>3,\*</sup> Sergi Vidal-Sicart <sup>4,5</sup>  
Adela Saco <sup>5,6,7</sup> Jaume Ordi <sup>6,7,8</sup> Cristina Ros <sup>1,6</sup> Pere Fusté <sup>1,6</sup>  
Meritxell Munmany <sup>1</sup> Sílvia Escura <sup>1</sup> Núria Carreras <sup>1</sup>  
Nuria Sánchez-Izquierdo <sup>4</sup> Jaume Pahisa <sup>1,5,6</sup> Aureli Torné <sup>1,5,6</sup>  
Pilar Paredes <sup>4,5,6</sup> and Marta del Pino <sup>1,5,6</sup>

<sup>1</sup>Institute Clinic of Gynecology, Obstetrics, and Neonatology, Hospital Clínic of Barcelona, Spain

<sup>2</sup>Department of Surgical Oncology, Institut Claudius Regaud, Institut Universitaire du Cancer de Toulouse -  
Oncopole, Toulouse, France

<sup>3</sup>Department of Gynecology and Obstetrics, Centre Hospitalier Intercommunal des Vallées de l'Ariège, St.  
Jean de Verges, France

<sup>4</sup>Department of Nuclear Medicine, Hospital Clínic of Barcelona, Spain

<sup>5</sup>Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer (IDIBAPS), Barcelona, Spain

<sup>6</sup>Faculty of Medicine, University of Barcelona, Barcelona, Spain

<sup>7</sup>Department of Anatomic-pathology, Hospital Clínic of Barcelona, Spain

<sup>8</sup>Institut de Salut Global de Barcelona (ISGlobal), Faculty of Medicine, University of Barcelona, Barcelona,  
Spain








## ABSTRACT

**Objective:** We aimed to evaluate the accuracy of sentinel lymph node (SLN) mapping with  
transvaginal ultrasound-guided myometrial injection of radiotracer (TUMIR) to detect lymph  
node (LN) metastases, in patients with intermediate and high-risk endometrial cancer (EC),  
focusing on its performance to detect paraaortic involvement.

**Methods:** Prospective study including women with preoperative intermediate or high-risk  
EC, according to ESMO-ESGO-ESTRO consensus, who underwent SLN mapping using  
the TUMIR approach. SLNs were preoperatively localized by planar and single photon  
emission computed tomography/computed tomography images, and intraoperatively by  
gamma-probe. Immediately after SLN excision, all women underwent systematic pelvic and  
paraaortic lymphadenectomy by laparoscopy.

**Results:** The study included 102 patients. The intraoperative SLN detection rate was  
79.4% (81/102). Pelvic and paraaortic drainage was observed in 92.6% (75/81) and 45.7%  
(37/81) women, respectively, being exclusively paraaortic in 7.4% (6/81). After systematic  
lymphadenectomy, LN metastases were identified in 19.6% (20/102) patients, with 45.0%  
(9/20) showing paraaortic involvement, which was exclusive in 15.0% (3/20). The overall  
sensitivity and negative predictive value (NPV) of SLNs by the TUMIR approach to detect  
lymphatic involvement were 87.5% and 97.0%, respectively; and 83.3% and 96.9%, for  
paraaortic metastases. After applying the MSKCC SLN mapping algorithm, the sensitivity  
and NPV were 93.8% and 98.5%, respectively.

**Conclusion:** The TUMIR method provides valuable information of endometrial drainage

Meritxell Munmany   
<https://orcid.org/0000-0003-4435-1542>  
 Sílvia Escura   
<https://orcid.org/0000-0003-4423-3650>  
 Núria Carreras   
<https://orcid.org/0000-0002-4809-8102>  
 Nuria Sánchez-Izquierdo   
<https://orcid.org/0000-0002-8565-1552>  
 Jaume Pahisa   
<https://orcid.org/0000-0003-0262-8320>  
 Aureli Torné   
<https://orcid.org/0000-0003-4700-9507>  
 Pilar Paredes   
<https://orcid.org/0000-0002-8097-9217>  
 Marta del Pino   
<https://orcid.org/0000-0003-2178-2403>

#### Funding

Martina Aida Angeles acknowledges the grant support from "la Caixa" Foundation, Barcelona (Spain), ID 100010434. The fellowship code is LCF/BQ/EU18/11650038.

This research was funded by Instituto de Salud Carlos III (ICSIII) – Fondo de Investigación Sanitaria and ERDF "One Way to Europe" (PI060331 and PI1800728) and by Agència de Gestió d'Ajuts Universitaris i de Recerca (AGAUR 2009 SGR 1049 & 2014 SGR 279).

#### Conflict of Interest

No potential conflict of interest relevant to this article was reported.

#### Author Contributions

Conceptualization: A.M.A., M.F., V.S.S., S.A., O.J., R.C., F.P., M.M., E.S., C.N., S.I.N., P.J., T.A., D.P.M., P.P.; Data curation: A.M.A., M.F., S.A., O.J., R.C., F.P., M.M., E.S., C.N., S.I.N., P.J., T.A., D.P.M., P.P.; Formal analysis: A.M.A., M.F., S.A., O.J., R.C., F.P., M.M., E.S., C.N., S.I.N., P.J., D.P.M., P.P.; Investigation: A.M.M., M.F., V.S.S., S.A., O.J., R.C., F.P., M.M., E.S., C.N., S.I.N., P.J., T.A., D.P.M., P.P.; Methodology: A.M.M., M.F., V.S.S., S.A., O.J., R.C., F.P., M.M., E.S., C.N., S.I.N., P.J., T.A., D.P.M., P.P.; Project administration: A.M.A., M.F., V.S.S., S.A., O.J., R.C., F.P., M.M., E.S., C.N., S.I.N., P.J., T.A., D.P.M., P.P.; Resources: V.S.S., S.A., O.J., R.C., F.P., M.M., E.S., C.N., S.I.N., P.J., T.A., D.P.M., P.P.; Supervision: V.S.S., S.A., O.J., R.C., F.P., M.M., E.S., C.N., S.I.N., P.J., T.A., D.P.M., P.P.; Validation: M.F., V.S.S., S.A., O.J., R.C., F.P., M.M., E.S., C.N., S.I.N., P.J., T.A., D.P.M., P.P.; Visualization: A.M.A., V.S.S., T.A.; Writing - original draft: A.M.A., M.F.; Writing - review & editing: V.S.S., S.A., O.J., R.C., F.P., M.M., E.S., C.N., S.I.N., P.J., T.A., D.P.M., P.P.

in patients at higher risk of paraaortic LN involvement. The TUMIR approach showed a detection rate of paraaortic SLNs greater than 45% and a high sensitivity and NPV for paraaortic metastases in women with intermediate and high-risk EC.

**Keywords:** Genital Neoplasms, Female; Endometrial Neoplasms; Sentinel Lymph Node; Lymph Node Excision; Sensitivity and Specificity; Surgery

## INTRODUCTION

Lymph node (LN) involvement is one of the most important prognostic factors in endometrial cancer (EC) and its evaluation is essential for treatment planning. To assess the risk of LN involvement, patients are stratified based on preoperative criteria as having low, intermediate or high-risk of LN metastases [1]. According to the current European clinical guidelines, systematic pelvic and paraaortic lymphadenectomy should be considered in intermediate-risk patients and is recommended in women with high-risk [1]. The prognosis of women with EC showing paraaortic LN metastases is worse than in patients with only pelvic involvement [2] and extended-field radiotherapy to the aortic area is indicated, in addition to adjuvant chemotherapy [1]. Thus, adequate assessment of paraaortic LN status is crucial in patients at higher risk of LN metastases.

However, the risk of pelvic LN metastases is about 20% [3-6], and in the paraaortic area it is of about 15% (4% for isolated paraaortic involvement) in patients with intermediate and high-risk EC [5]. Considering that lymphadenectomy entails a non-negligible morbidity [7], this would imply a high rate of overtreatment even in women at higher risk of LN involvement. Sentinel lymph node (SLN) detection has emerged as an alternative to systematic lymphadenectomy in these patients [3,4,8-10].

Cervical tracer injection is the most common technique used for SLN assessment in EC [11]. However, this approach can miss lymphatic endometrial drainage to the paraaortic area, which implies that paraaortic LN metastases may be underdiagnosed. In 2013, we described a safe and feasible method for SLN detection using transvaginal ultrasound-guided myometrial injection of radiotracer (TUMIR). This pilot study showed that this approach significantly increased the rate of paraaortic SLN detection and adequately reflected the expected endometrial drainage [12].

In the present study, we aimed to analyze the performance of SLN mapping using the TUMIR approach in patients with intermediate and high-risk EC and to evaluate the diagnostic accuracy of this method in the detection of LN metastases, particularly in the paraaortic area.

## MATERIALS AND METHODS

### 1. Patients and study design

Between March 2006 and March 2017, we prospectively enrolled women with histologically confirmed EC who were candidates for systematic surgical staging because of the presence of intermediate or high-risk of LN involvement, defined by fulfilling at least one of the following inclusion criteria: 1) unfavorable histology (serous, clear cell or International Federation of Gynecology and Obstetrics [FIGO] grade 3 endometrioid adenocarcinoma); 2) myometrial

invasion  $\geq 50\%$  suspected by imaging techniques (magnetic resonance imaging [MRI] or 3-dimensional [3D]-ultrasound); 3) cervical stroma involvement confirmed by biopsy or suspected by imaging techniques. Patients with any of the following criteria were excluded: 1) contraindication for surgical staging; 2) suspicion of pelvic or paraaortic LN metastases by imaging techniques (computed tomography [CT] or MRI) due to a short-axis diameter larger than 8 mm for pelvic LNs, 10 mm for paraaortic LNs, or due to a round appearance [13]; 3) suspicion of distant metastases at imaging or histologically confirmed; 4) previous surgery or radiotherapy in the pelvic or paraaortic regions.

All patients were informed and signed a consent form. The study was approved by the Institutional Review Board of the Hospital Clinic of Barcelona (HCB/2006/3112).

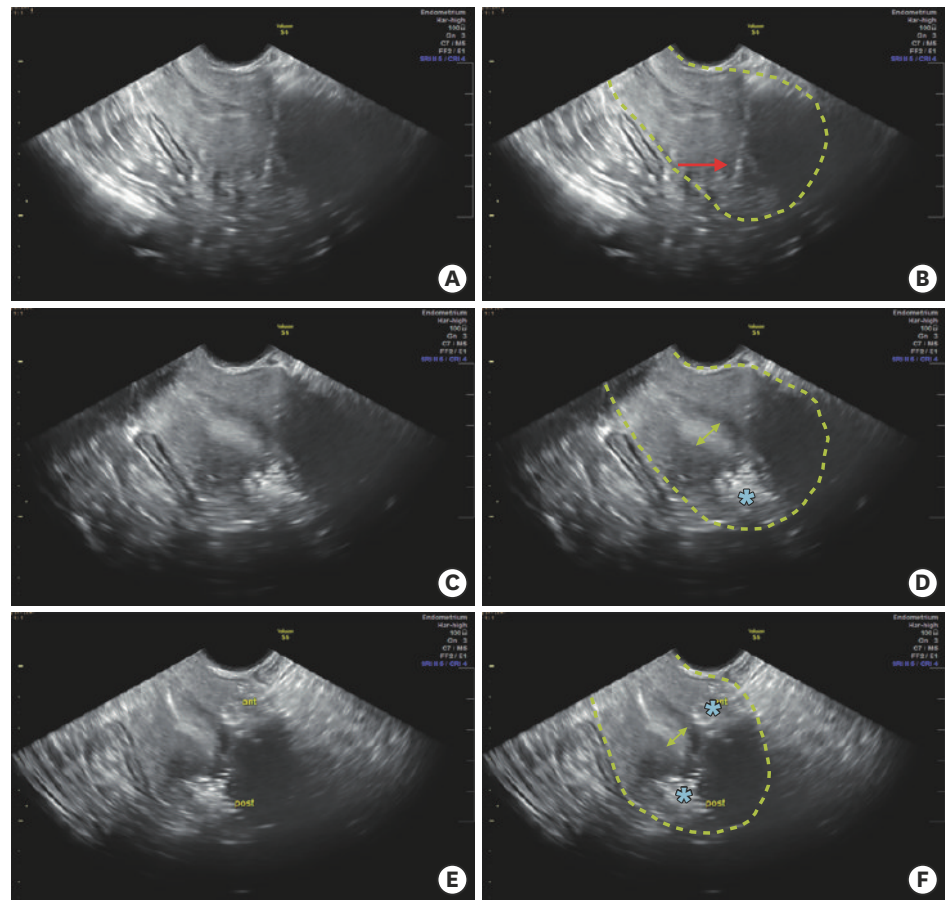
## 2. Radiotracer injection methodology

As previously described, [ $^{99m}\text{Tc}$ ] Tc-nanocolloid (Nanocoll<sup>®</sup>; GE Healthcare, Saluggia, Italy) was injected into the myometrium guided by transvaginal ultrasound imaging 18 to 24 hours prior to surgery, with the patient awake after the application of local anesthesia [12]. The volume injected ranged from 4 to 8 mL, and the dose was of 3 to 6 MCi [14]. The Aspen (Siemens-Acuson Inc., Mountain View, CA, USA) or Voluson (Voluson v730Expert; General Electric, Frankfurt am Main, Germany) ultrasound imaging devices, equipped with a 4–9 MHz 2D vaginal probe with an attached needle guide, were used for the injection. In an anteverted uterus, a 20-gauge biopsy needle (Gallini Medical Devices, Mantova, Italy) crossed the anterior wall to inject half of the volume in the posterior wall. The remaining volume of radiotracer was injected into the anterior myometrial wall (**Fig. 1**). Once the radiotracer was administered, the needle was flushed with saline solution. In a retroverted uterus, the injection of radiotracer was first performed into the anterior uterine wall and secondly into the posterior uterine wall [12]. All the procedures were performed by experienced gynecological sonographers together with nuclear medicine physicians. Tolerance to the procedure was assessed using a visual analog scale (range 0–10; no pain to severe pain).

## 3. Preoperative lymphoscintigraphy

After radiotracer injection, pelvic and abdominal planar images (256×256 matrix, anterior and lateral views of 300 s/frame each) were acquired using single-head (E-Cam; Siemens, Erlangen, Germany) or dual-head (Infinia Hawkeye 4; General Electric, Milwaukee, WI, USA) gamma cameras fitted with a low energy-high resolution collimator. The images were obtained 30 minutes and 2–4 hours after tracer injection. Subsequently, single photon emission computed tomography (SPECT) (128×128 matrix, 120 frames, 3°/frame, 20 s/frame) and low-dose CT (512×512 matrix, 140 kV and 2.5 mAs) images were acquired using a hybrid camera (Infinia Hawkeye 4; General Electric) (**Supplementary Fig. 1**). Since 2012 volume-rendering images were generated using an Osirix Dicom viewer (Pixmeo SARL, Geneva, Switzerland) in a Unix-based operating system (MAC OS X, MacPro; Apple, Cupertino, CA, USA) to obtain a 3D presentation to improve the localization of SLNs.

SLNs were defined as the first LN observed in sequential images in a specific LN basin, those directly connected with the injection site by a lymphatic channel or if a combination of these criteria was present. LNs appearing later in the same lymphatic basins were considered to be second echelon nodes. If SPECT/CT showed other hot spots in areas without drainage on the planar images or in regions close to the injection site but without visualization in previous planar images, these hot spots were also considered SLNs. Images were examined by 2 nuclear medicine physicians and discussed with the surgeon prior to surgery.



**Fig. 1.** Transvaginal ultrasound-guided myometrial injection of radiotracer. In the first step the needle penetrates through the anterior vaginal fornix, crossing the anterior myometrium and the endometrial cavity until reaching the posterior myometrium (A). Half of the volume of radiotracer is injected into the outer two-thirds of the myometrium (C). Then, the needle is partially removed, and the remaining volume of radiotracer is injected into the outer two-thirds of the anterior myometrium (E). (B) Needle crossing the endometrial cavity towards the posterior wall (red arrow). Discontinuous green line delimits the uterus. (D) Tracer accumulation (cyan asterisk) in the posterior wall of the myometrium. Discontinuous green line delimits the uterus. Green double-headed arrow indicates the endometrium. (F) Tracer accumulation (cyan asterisk) in the anterior and posterior walls of the myometrium. Discontinuous green line delimits the uterus. Green double-headed arrow indicates the endometrium.

#### 4. Surgical procedure: Intraoperative SLN detection with gamma probe and paraaortic plus pelvic lymphadenectomy

Laparoscopic surgery began with an intraperitoneal approach to rule out carcinomatosis. Then, a left retroperitoneal access was created to first localize the paraaortic SLNs with a laparoscopic gamma probe (Navigator; USSC, Norwalk, CT, USA) inserted through a 12 mm-trocar. The SLNs previously visualized in the lymphoscintigraphy or the SPECT/CT were identified and removed. All LNs depicted in the preoperative images and those found during surgery with an activity greater than 10% of the hottest LN were considered SLNs. After selective excision of paraaortic SLNs, a systematic paraaortic LN dissection was carried out. Lymphadenectomy included the removal of the LNs located at the presacral, aortic bifurcation, precaval, preaortic and paraaortic areas, both below and above the inferior mesenteric artery up to the level of the left renal vein as the upper limit of dissection.

The procedure continued through a transperitoneal approach to perform selective excision of pelvic SLNs. The pelvic regions were carefully scanned with the gamma probe, angled



laterally to avoid detection of radioactivity at the injection site. The exact location of each SLN excised in relation to the pelvic vessels, vena cava, or aorta was recorded. Then, bilateral transperitoneal pelvic lymphadenectomy was performed, including removal of external and internal iliac, obturator fossa, and common iliac LNs. Finally, total vaginal hysterectomy and bilateral salpingo-oophorectomy assisted by laparoscopy was performed.

### 5. Histological SLN ultrastaging and evaluation of the lymphadenectomy specimens

The SLNs were cut into 2 mm-thick serial sections following their shortest diameter, submitted completely for histology, and routinely embedded in paraffin. The first two 4 µm-thick sections were stained one with hematoxylin and eosin (H&E) and the second by immunohistochemistry for cytokeratin 7 (Dako Pathology; Agilent, Santa Clara, CA, USA) and examined under a light microscope (conventional evaluation). If these first 2 sections were negative, 6 additional sections were performed at an interval of 400 µm (ultrastaging). Each level included one section stained with H&E and another for cytokeratin 7. Immunohistochemical studies were performed with the automated immunohistochemical system Autostainer Link 48<sup>®</sup>, using the EnVision system (Dako, Glostrup Municipality, Denmark).

The lymphadenectomy specimens were fixed in 10% neutral-buffered formalin and macroscopically dissected to isolate all LNs, which were cut into 2 mm-thick sections following their largest diameter and routinely processed. The 4 µm-thick histological sections were obtained with a microtome, which were stained with H&E and examined under a light microscope.

Metastatic LN involvement was defined as at least one LN (either SLN or one non-SLN) positive for metastases detected either in the evaluation of the H&E and/or the immunohistochemical section (in case of SLN). When present, the size of the metastasis was recorded. Macrometastases were defined as tumor clusters >2 mm, while micrometastases were defined as tumor clusters between 0.2 and 2 mm in size, and isolated tumor cells (ITC) were defined as single tumor cells or small tumor clusters ≤0.2 mm [15].

### 6. Statistical analysis

Data are presented as absolute number and percentage for categorical variables. For continuous variables, data were shown as median and range for the pain scale score and LNs, and as mean±standard deviation for age and body mass index (BMI). Intraoperative SLN detection rate was defined as the number of patients with at least one SLN identified during surgery divided by the number of patients in whom the SLN dissection was attempted during surgery.

The Memorial Sloan Kettering Cancer Center (MSKCC) algorithm includes the excision of all mapped SLNs analyzed with ultrastaging, the excision of any suspicious LN during surgery regardless of the mapping and side-specific LN dissection in case of no mapping in the hemi-pelvis [16]. Analysis of accuracy of the TUMIR was performed considering exclusively the women in whom SLN detection was successfully carried out, and it was conducted following the standardization proposal by Cormier et al. [17] by reporting both “overall” and “algorithm” results. Lack of drainage was considered as a failure of the technique and these cases were not considered for the evaluation of diagnostic accuracy.

The overall sensitivity was estimated as the proportion of patients with positive SLNs among the patients with LN metastases. Overall, the negative predictive value (NPV) was defined as

the fraction of patients without LN involvement within the group of patients with negative SLNs. A false negative (FN) result was defined as a patient with negative SLNs who had at least one metastatic non-SLN.

The sensitivity of the MSKCC SLN mapping algorithm was estimated as the proportion of algorithm-positive patients among those with LN involvement. In the MSKCC SLN mapping algorithm, the NPV was defined as algorithm-negative patients without LN involvement divided by all algorithm-negative patients. The FN rate of the MSKCC SLN mapping algorithm was defined as algorithm-negative patients with LN involvement divided by patients with LN involvement.

The analysis of para-aortic SLN accuracy with the TUMIR approach was performed considering exclusively the women in whom at least one para-aortic SLN was found. The sensitivity of TUMIR to detect para-aortic involvement was estimated as the proportion of patients with positive para-aortic SLNs among the patients with para-aortic LN metastases. The NPV for para-aortic involvement was defined as the fraction of patients without para-aortic involvement among the group of patients who had negative para-aortic SLNs. A FN result was defined as a patient with negative para-aortic SLNs who had at least one para-aortic metastatic non-SLN. The sensitivity and NPV were calculated for the SLNs evaluated by conventional evaluation (only H&E) and with ultrastaging.

The Wilson's method was used to estimate 95% confidence intervals (CIs). For all the statistical tests, differences were considered significant at the level of 5%, and all reported p-values were 2-sided. The statistical analyses were conducted using STATA 13.1 software (StataCorp, College Station, TX, USA).

## RESULTS

### 1. Patients' characteristics

The inclusion criteria were fulfilled by 107 patients and TUMIR injection was performed. No major adverse effects were observed during injection and interruption of the procedure did not occur in any of the cases. The median score in the pain scale was 4 (range 0–10).

Of the 107 women initially enrolled, the procedure was abandoned in 5: due to the detection of peritoneal carcinomatosis not identified in preoperative imaging in 3 patients, due to severe intraoperative bleeding in one patient, and due to technical failure of the gamma probe in another patient. Thus, 102 women were finally included in the study.

The mean age of the 102 women undergoing the SLN procedure was 66.0±9.9 years and the mean BMI was 28.2±5.2 kg/m<sup>2</sup>. Sixty-four (62.7%) women were preoperatively diagnosed with intermediate-risk EC and 38 (37.3%) had high-risk EC. Preoperative risk, the definitive histological characteristics, and FIGO stage are summarized in **Table 1**.

### 2. Surgical SLN detection: successfulness of the TUMIR technique

Of the 102 patients in whom SLN dissection was attempted, the procedure was successful in 81 women (79.4%: detection rate), whereas in 21 (20.6%) SLN detection failed. In 15 patients there was no drainage of the radiotracer, and in 6 women the radiotracer spilled out through the peritoneal cavity. **Fig. 2** shows the flow chart with the women initially recruited (n=107),

**Table 1.** Histological characteristics of the 102 patients included in the study

Characteristics	No. (%)
<b>Preoperative assessment</b>	
Preoperative risk*	
Intermediate	64 (62.7)
High	38 (37.3)
<b>Definitive histological data</b>	
Histological type and grade	
Endometrioid grade 1	25 (24.5)
Endometrioid grade 2	32 (31.4)
Endometrioid grade 3	20 (19.6)
Serous	10 (9.8)
Carcinosarcoma	6 (5.9)
Clear cell	3 (2.9)
Mixed†	6 (5.9)
Tumor size (cm)	
<4	58 (56.9)
≥4	44 (43.1)
Myometrial invasion ≥50%	
Yes	53 (52.0)
No	49 (48.0)
Lymphovascular space involvement	
Yes	28 (27.5)
No	74 (72.5)
<b>Postoperative FIGO‡ 2009 stage</b>	
IA	42 (41.2)
IB	30 (29.4)
II	9 (8.8)
IIIA	0 (0.0)
IIIB	1 (1.0)
IIIC1	11 (10.8)
IIIC2	9 (8.8)
IV	0 (0.0)

FIGO, International Federation of Gynecology and Obstetrics.

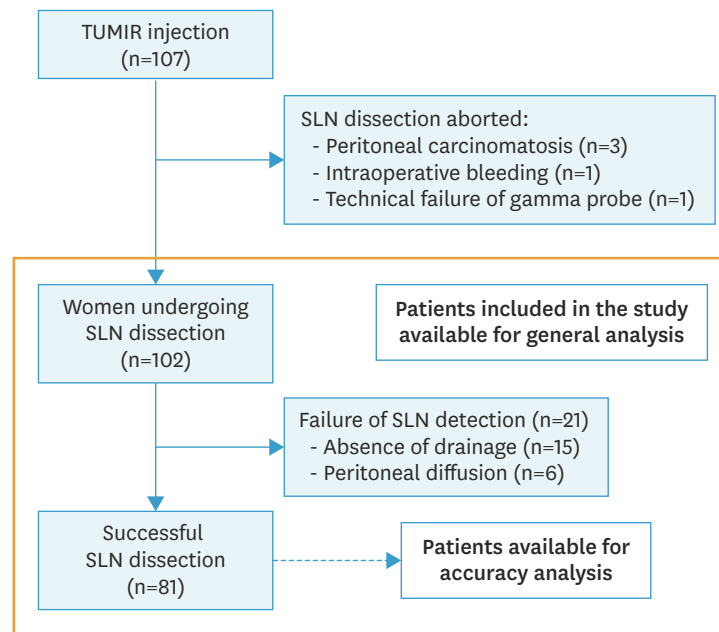
\*Preoperative risk was assessed according to European Society for Medical Oncology-European Society of Gynaecological Oncology-European Society for Radiotherapy & Oncology; †Mixed endometrioid and serous or endometrioid and clear cell; ‡In our study, we considered low-volume metastases as lymph node involvement.

the women in whom the dissection was attempted (n=102), and the patients in whom the technique was successful and were considered for accuracy analysis (n=81).

### 3. Anatomical area of SLN drainage and histological evaluation

A median number of 3 (range 1–8) SLNs were identified per patient in the 81 women in whom at least one SLN was detected. Overall, 244 SLNs were intraoperatively identified among the 81 patients. Pelvic drainage was observed in 75 (92.6%) women and paraaortic drainage in 37 (45.7%) patients. Forty-four (54.3%) patients showed exclusively pelvic drainage, 31 (38.3%) showed both pelvic and paraaortic drainage, and 6 (7.4%) had exclusively paraaortic drainage. Among the 75 patients in whom pelvic drainage was observed, the drainage was bilateral in 24 (32.0%), exclusive to the right pelvis in 23 (30.7%), and exclusive to the left pelvis in 28 (37.3%).

The topographic distribution of the 244 SLNs retrieved is shown in **Fig. 3A**. The external iliac was the most common site of SLN drainage. Among the 81 patients with SLN, metastatic involvement of at least one SLN was identified in 14 (17.3%) patients (24/244, 9.8% metastatic SLNs). A single metastatic SLN was identified in 8 patients, and in 6 patients 2 or more SLN with metastasis were detected. The location of the metastatic SLNs is shown in **Fig. 3B**. Most



**Fig. 2.** Flow chart of the patients included in the study and available for the analyses. SLN, sentinel lymph node; TUMIR, transvaginal ultrasound-guided myometrial injection of radiotracer.

of the positive SLNs were found in the obturator fossa or around the external iliac vessels. All the paraaortic metastatic SLNs were located in the inframesenteric area.

SLN metastases were detected in the initial histological evaluation in 8 patients, and in other 6 patients, SLN metastases were detected with ultrastaging (1 patient with macrometastasis, 1 with micrometastasis and 4 cases of ITC).

#### 4. Histological evaluation of pelvic and paraaortic lymphadenectomy

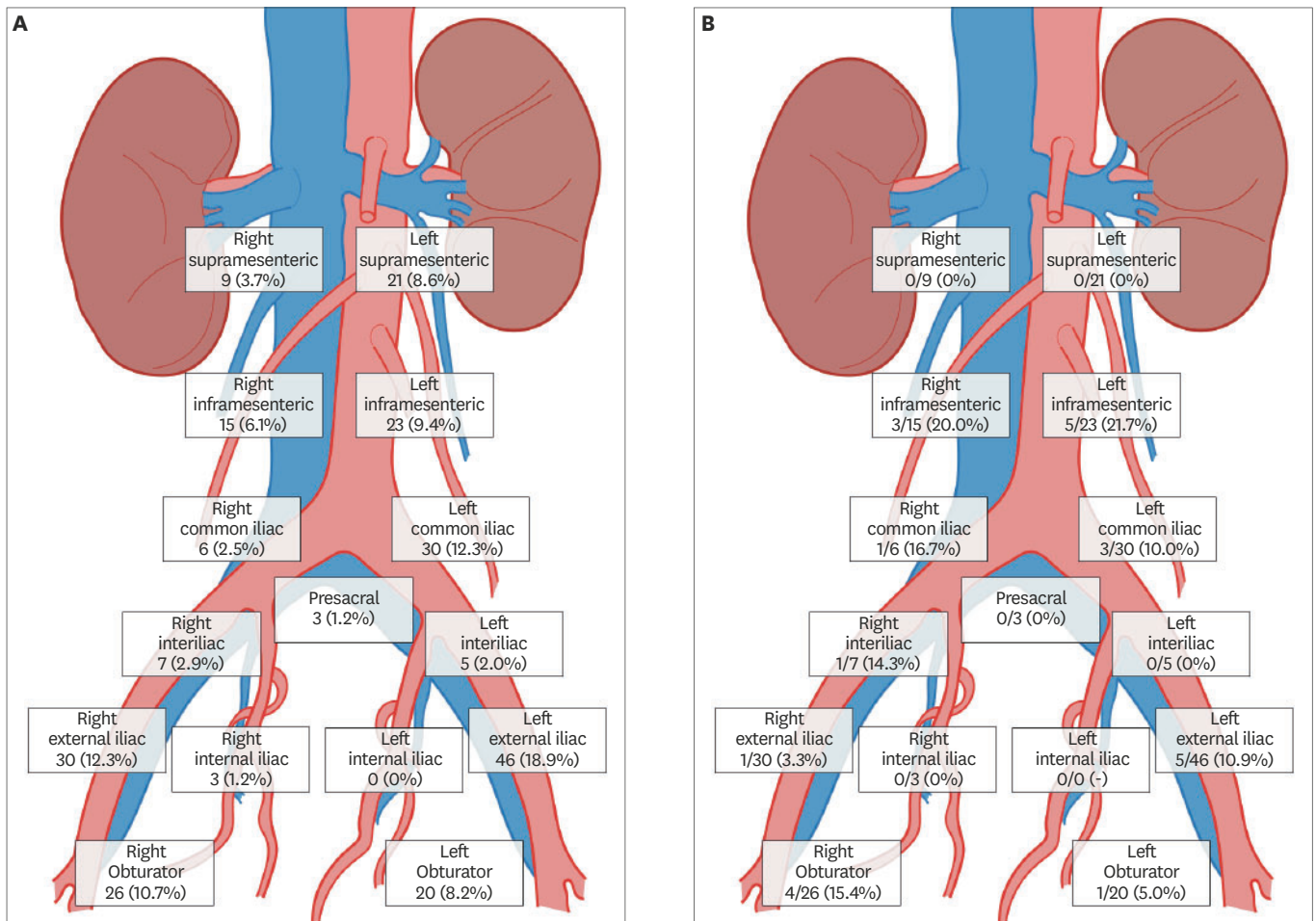
After SLN excision, a systematic lymphadenectomy was performed in all 102 patients. A total of 2,489 non-SLNs were retrieved: 1,478 pelvic and 1,011 paraaortic LNs. The median number of LNs per patient was 24 (range 14–51) with 14 (range 8–31) pelvic LNs and 10 (range 5–37) paraaortic LNs. Twenty or more LNs were removed in 70.6% (72/102) of the patients.

Metastatic involvement of one or more LN (either SLN or non-SLN) was identified in 20/102 (19.6%) women. Exclusive pelvic LN involvement was found in 11/20 (55.0%) cases, while exclusive paraaortic lymphatic involvement was observed in 3/20 (15.0%), and involvement of both areas in 6/20 (30.0%). Thus, 9/20 (45%) patients with LN involvement had paraaortic metastases. Overall, paraaortic metastases were identified in 9/102 (8.8%) patients and exclusive paraaortic involvement in 3/102 (3%).

Four of the 21 (19.0%) women in whom non-SLN was retrieved (SLN technique failure) had at least one metastatic LN. All 4 women showed macrometastases. Three women had pelvic metastases (2 unilateral, 1 bilateral), and the last patient had exclusive paraaortic involvement.

#### 5. Analysis of overall and MSKCC SLN mapping algorithm accuracy

The 81 women in whom the TUMIR procedure was successfully performed and showed at least one SLN were considered in the analysis of accuracy. Sixteen of these 81 (19.7%) women



**Fig. 3.** Topography and lymphatic status of the SLNs identified in the different anatomical areas of lymphatic drainage (n=244) in the 81 patients with at least one SLN. (A) Number and percentage of SLNs retrieved per anatomic area. (B) Number and percentage of involved SLNs per anatomic area. SLN, sentinel lymph node.

had at least one metastatic LN (either SLN or non-SLN). Among these 16 patients, 14 had a positive SLN, while in 2 patients the SLNs were negative (2/16, overall FN rate of 12.5%). In one of these 2 FN cases, one suspicious macroscopic LN was identified during surgery and, therefore, would have been identified by the MSKCC SLN mapping algorithm. The other FN patient had bilateral pelvic drainage and would not have been detected by the algorithm. Thus, the FN rate of the MSKCC algorithm was 1/16, 6.3%. Among the 14 patients with metastatic SLNs, 8 (57.1%) cases showed involvement of SLNs and non-SLNs by H&E, and in 6 (42.9%) cases metastatic involvement was exclusively detected in the SLN by ultrastaging.

The overall sensitivity and NPV of the SLNs identified by TUMIR to detect LN involvement in the conventional evaluation (H&E alone) were 50.0% (95% CI=28.0–72.0) and 89.0% (95% CI=79.8–94.3), respectively. After adding ultrastaging, the overall sensitivity and NPV increased to 87.5% (95% CI=64.0–96.5) and 97.0% (95% CI=89.8–99.2), respectively. The sensitivity and NPV of the MSKCC SLN mapping algorithm to detect LN metastases were 93.8% (95% CI=71.7–98.9) and 98.5% (95% CI=91.9–99.7), respectively.

## 6. Analysis of paraaortic SLN accuracy

The 37 women with at least one paraaortic SLN were considered in the analysis of paraaortic SLN accuracy by the TUMIR approach. Six of these 37 (16.2%) women had at least one metastatic paraaortic LN (either paraaortic SLN or paraaortic non-SLN). Among these, 5 had a positive paraaortic SLN, while in one patient the paraaortic SLN was negative (1/6; 16.7% FN rate for paraaortic LN involvement). This patient had pelvic and paraaortic LN involvement but showed FN pelvic and paraaortic SLNs. Among the 5 women with metastatic paraaortic SLNs, one patient was only detected by ultrastaging and another, with exclusive paraaortic LN involvement, showed exclusive paraaortic SLN drainage.

The sensitivity and NPV of paraaortic SLN to detect paraaortic lymphatic disease using H&E staining versus the addition of ultrastaging were 66.7% (95% CI=30.0–90.3) vs. 83.3% (95% CI=43.6–97.0) and 93.9% (95% CI=80.4–98.3) vs. 96.9% (95% CI=84.3–99.4), respectively.

**Supplementary Tables 1-5** show the accuracy analyses.

In 3 out of the 9 patients with paraaortic LN involvement, no paraaortic SLN was identified and, therefore, these patients were not included in the paraaortic SLN accuracy analysis. One of these patients presented exclusive pelvic SLNs and showed isolated paraaortic LN involvement in the lymphadenectomy. In 2 women non-SLN was identified during surgery: one presented pelvic and paraaortic LN involvement in the lymphadenectomy and the other woman presented exclusive paraaortic involvement (**Supplementary Fig. 2**).

## 7. Intraoperative complications

In one patient severe bleeding occurred after a lumbar vein injury when searching for the SLN in the paraaortic area, requiring conversion to laparotomy. No other intraoperative complication was observed during SLN excision.

Conversion to laparotomy was required in 2 additional patients. In one case this was due to a ureteral lesion during paraaortic lymphadenectomy, and in the second due to damage of the left renal vein during paraaortic lymphadenectomy.

## DISCUSSION

The intraoperative SLN detection rate in the present series was almost 80%, being slightly lower than the rate observed in previous studies performed with cervical tracer injection in intermediate or high-risk EC, in which the SLN detection rate ranged from 83% to 100% [3,4,6,8,18-25]. Two studies evaluating the SLN procedure with subserosal injection of blue dye in intermediate and/or high-risk EC patients showed detection rates of 73% and 89% [26,27]. The decreased overall SLN detection in our series could be explained not only by the site of tracer injection but also by the type of tracer, as indocyanine green (ICG) has shown to provide higher SLN detection rates [11]. **Table 2** displays the recent studies assessing the SLN procedure in patients with intermediate and/or high-risk EC. Regarding the TUMIR approach, in a previous study, we showed that 25 procedures were needed to achieve the learning curve of this technique. From this point on the detection rate stabilized and only slightly increased with the accumulation of experience [14].

Remarkably, paraaortic SLN detection with the TUMIR approach was greater than 45%, being significantly higher than the rate reported in most previous studies using cervical injection,



**Paraaortic SLN detection in endometrial cancer by TUMIR**
**Table 2.** Studies assessing SLN procedure in patients with intermediate and/or high-risk endometrial cancer from 2015 to date

Study, country (patients included)	Year	Number*	Preoperative risk	Surgical approach	Injection site	Type of tracer	Overall DR (%)	Bilateral DR <sup>†</sup> (%)	Paraaortic DR <sup>†</sup> (%)	Overall sensitivity (%)	Overall NPV (%)	Algorithm sensitivity (%)	Algorithm NPV (%)
Angeles et al. [19], Spain (all cohort)	2020	102	Intermediate or high-risk	Laparoscopy	TUMIR	RT	79.4	32.0	45.7	87.5 <sup>‡</sup>	97.0	93.8	98.5
Cusimano et al. [27], Canada (all cohort)	2020	156	Intermediate or high-risk	Laparoscopy	Cervical	ICG	97.4	79.6	N/A	88.9 <sup>‡</sup>	97.7	96.3	99.2
Persson et al. [28], Sweden (all cohort)	2019	257	High-risk	Robotic-assisted laparoscopy	Cervical	ICG	100	95.0	N/A	96.3 <sup>‡</sup>	99.0	N/A	N/A
Wang et al. [29], China (all cohort)	2019	98	High-risk	Laparoscopy	Cervical	ICG	95.9	89.9	23.4	88.2 <sup>‡</sup>	97.3	90.9	N/A
Ye et al. [12], China (subgroup)	2019	25	High-risk	Laparoscopy	Cervical	ICG	100	72.0	3.1	20.0 <sup>‡</sup>	83.3	N/A	N/A
Buda et al. [30], Italy and Switzerland (subgroup)	2018	105	High-risk	N/A	Cervical	ICG; BD+RT	N/A	N/A	N/A	85.3 <sup>§</sup>	93.4	91.2	96.0
Papadia et al. [23], Switzerland (all cohort)	2018	42	High-risk	Laparoscopy	Cervical	ICG	100	90.5	N/A	90.0 <sup>‡</sup>	97.1	100	100
Rajanbabu et al. [9], India (subgroup) <sup>¶</sup>	2018	25	High-risk	Robotic-assisted laparoscopy	Cervical	ICG	N/A	N/A	N/A	57.1 <sup>‡</sup>	85.7	100	100
Rajanbabu et al. [9], India (subgroup) <sup>¶</sup>	2018	20	Intermediate risk	Robotic-assisted laparoscopy	Cervical	ICG	N/A	N/A	N/A	100 <sup>‡</sup>	100	100	100
Baiocchi et al. [24], Brazil (subgroup)	2017	75	High-risk	Laparoscopy or robotic-assisted laparoscopy	Cervical	BD	85.3	70.3	3.1	90.0 <sup>‡</sup>	95.7	90.0	95.7
Soliman et al. [6], USA (all cohort)	2017	101	High-risk	Laparoscopy, robotic-assisted laparoscopy or laparotomy	Cervical	ICG; BD; BD+RT	89.1	57.8	2.0	95.0 <sup>‡</sup>	98.6	95.7	N/A
Tanner et al. [25], USA (all cohort)	2017	52	High-risk	Robotic-assisted laparoscopy	Cervical	ICG; BD	86.5	68.9	9.0	77.8 <sup>‡</sup>	94.7	77.8	94.7
Touhami et al. [7], Canada (all cohort)	2017	128	High-risk	Laparoscopy, robotic-assisted laparoscopy or laparotomy	Cervical	ICG; BD; RT; RT+ICG or BD	89.8	70.4	4.3	95.8 <sup>§</sup>	98.2	N/A	N/A
Ehrisman et al. [26], USA (all cohort)	2016	36	High-risk	Laparoscopy or robotic-assisted laparoscopy	Cervical	ICG; BD	83.3	66.7	3.3	77.8 <sup>‡</sup>	91.3	100	100
Farghali et al. [31], Egypt (all cohort)	2015	93	High-risk	Laparotomy	Subserosal	BD	73.1	55.9	0	94.1 <sup>‡</sup>	98.1	N/A	N/A
Naoura et al. [11], France (subgroup)	2015	34	High-risk	N/A	Cervical	BD+RT	88.2	60.0	N/A	62.5 <sup>‡</sup>	70.0	N/A	N/A
Valha et al. [32], Czech Republic (all cohort)	2015	18	Intermediate or high-risk	Laparotomy	Subserosal	BD	88.9	N/A	N/A	100 <sup>‡</sup>	100	N/A	N/A

BD, blue dye; DR, detection rate; ICG, indocyanine green; N/A, not available; NPV, negative predictive value; SLN, sentinel lymph node; RT, radiotracer; TUMIR, transvaginal ultrasound-guided myometrial injection of radiotracer.

\*Patients included for evaluation of the DR; <sup>†</sup>Bilateral and paraaortic DR were calculated in patients with at least one SLN; <sup>‡</sup>Sensitivity was calculated considering all patients with at least one SLN; <sup>§</sup>Sensitivity was calculated considering only patients with bilateral SLNs; <sup>¶</sup>Ultrastaging was not done in this study. DR for risk subtypes was not specified.

which was of less than 10% [3,4,9,19-21,26,28]. A recent prospective multicenter study—the FIRES trial—described an unusually high detection rate of paraaortic SLNs of 23% with cervical injection using ICG. The high rate of paraaortic SLNs in this study was probably due to secondary drainage from the pelvic LNs as ICG rapidly drains through the lymphatic channels. This is concordant with the extremely low detection of isolated paraaortic SLNs of less than 1% [29], which is inferior to the exclusive paraaortic drainage with the TUMIR approach (7.4%). This low percentage is not surprising, since it has been already pointed out that cervical injection does not adequately represent endometrial drainage, because it misses the lymphatic drainage to the paraaortic area [30]. The uterine corpus has 2 simultaneous lymphatic pathways: the first drainage is through the lymphatic channels together with the uterine vessels to the pelvic LNs -located in the lateral part of the parametrium and/or under the external iliac vein-, and the second drainage goes directly to the paraaortic area

through the lymphatic vessels of the gonadal vasculature and the infundibulopelvic ligament [31], explaining the possibility of having SLNs in both areas independently. However, when exclusive paraaortic SLN drainage is obtained, it cannot be determined whether it is due to direct drainage to the paraaortic area or a second echelon after pelvic LNs. Thus, bilateral pelvic lymphadenectomy would be required in these cases to avoid undetected pelvic LN metastases. Recently, it has been suggested that paraaortic lymphadenectomy should be considered only in patients in whom paraaortic SLN mapping does not occur [2,30]. The TUMIR approach would allow avoiding systematic paraaortic LN dissection and its associated morbidity in almost half of patients with SLN mapping. With this high rate of paraaortic SLNs obtained with TUMIR, SPECT/CT plays an important role in identifying a higher number of lymphatic areas and paraaortic SLNs, which enables planning of the surgical approach and guiding the surgical team during intraoperative SLN detection.

In the present series, the TUMIR approach showed a low bilateral SLN detection rate (32%) compared to the abovementioned studies using the cervical injection approach (58%–95%) [3,4,6,8,9,18-25]. Bilateral detection obtained with myometrial injection techniques is usually lower than with cervical injection [11,26]. Since the uterus is a central organ, bilateral drainage is expected. Therefore, side-specific lymphadenectomy should be performed in case of unilateral SLN detection [32]. Hypothetically, combining the TUMIR method with cervical injection would increase the bilateral pelvic detection rate through the parametrium.

Other techniques have also been described for SLN detection in EC in an attempt to better reflect endometrial drainage. One of these techniques is intraoperative subserosal-intramyoetrial injection. This technique is easy to perform but compared with cervical or other myometrial injection approaches, subserosal injection has shown a lower sensitivity [33] and overall detection rate [26,27]. Moreover, the detection rate of paraaortic SLNs is about 30%, being significantly lower than the rate reported in the present series [11,34]. Moreover, subserosal injection needs to be performed during surgery by an open approach [26,27,33], which increases surgical morbidity and precludes preoperative surgical planning. Preoperative hysteroscopic injection has also been described as an alternative to increase the detection rate of paraaortic SLNs. The detection rate of this technique ranges from 50% to 95% [11,35]. A recent study has reported a paraaortic SLN detection rate by hysteroscopic injection with radiotracer or ICG similar to the present series [30]. However, a randomized trial comparing cervical and hysteroscopic injections showed better identification of pelvic SLNs after cervical injection with a non-significant higher detection rate of paraaortic SLNs after hysteroscopic injection [36]. Moreover, this last approach is complex and less reproducible compared with the TUMIR method. Hysteroscopic radiotracer injection is performed without local and/or general anesthesia, which may be uncomfortable for the patient [30]. Although the TUMIR method showed a median moderate score in the pain scale with the application of local anesthesia, it is also performed with the patient awake and this discomfort is not negligible. Dual injection techniques combining cervical injection with transcervical fundal or cornual injections have also been proposed to increase paraaortic SLN detection in EC patients. Dual approaches have shown paraaortic SLN detection rates of 60%–86%, together with a pelvic detection rate of 60%–94% [37,38]. However, none of these techniques (hysteroscopic, transcervical fundal or cornual injections) have been evaluated and validated exclusively in the subset of patients with intermediate and high-risk EC.

In keeping with previous reports [3,4,8,18,21,23], the rate of LN involvement in the present series was 19.6%. This relatively low percentage of LN involvement highlights that



performing systematic pelvic and paraaortic LN dissection, as currently recommended [1], implies overtreatment in up to 80% of these women at higher risk of LN involvement. Moreover, a recent study has suggested that adding lymphadenectomy to SLN mapping has no survival benefit as it does not reduce the risk of relapse [30].

The overall sensitivity and NPV for the detection of LN metastases in women with intermediate and high-risk EC were 87.5% and 97.0%, respectively. However, after applying the MSKCC SLN mapping algorithm, the sensitivity in our series increased to 93.8%. This is in line with most previous studies using cervical or subserosal injection in women with intermediate and/or high-risk EC, which have reported sensitivities ranging from 85% to 100% [3,4,6,18,19,22-27]. However, other studies have reported lower sensitivities of less than 80% after cervical injection in high-risk women [6,8,20,21]. The NPV of the MSKCC SLN mapping algorithm of the present series was 98.5%, which is similar to the values reported in most previous studies [3,4,6,18,22-24,26,27] (**Table 2**).

It has been shown that patients with paraaortic LN metastases have an impaired outcome compared to patients with LN metastases limited to the pelvic area, thereby making assessment of paraaortic LN status essential [2]. The TUMIR approach would allow obtaining reliable information of paraaortic LN status with a high sensitivity and NPV of 83.3% and 96.9%, respectively. Although paraaortic SLNs only identify a few isolated paraaortic metastases, the TUMIR technique provides reliable information of paraaortic status in a significantly higher proportion of patients than cervical injection, which is crucial to assess clinical outcomes and to address the need for the addition of extended-field radiotherapy in cases of paraaortic involvement.

In line with previous series, in the current report, ultrastaging of the SLN increased the sensitivity of the technique (37.5% to detect overall LN and 16.6% to detect paraaortic LN involvement) [8,39]. Some studies have reported that patients with low-volume metastases (both micrometastasis and ITC) have a higher risk of recurrence compared with LN negative patients [40]. Thus, ultrastaging should be mandatory in SLNs, as the detection of low-volume metastases might provide important prognostic value.

The main strengths of the present study are its prospective design and the homogeneous management of the patients included. All the women underwent a complete pelvic and paraaortic LN dissection up to the renal vessels, which was not systematically performed in most of the previous studies evaluating the validity of SLN mapping in high-risk EC [4,19,21]. However, the present series also has some limitations. The first is the relatively low number of patients included during the study period. This is due to the strict inclusion criteria that were considered for this series. Another weakness of our study is its unicentric design, which does not allow evaluating the reproducibility of the procedure in other settings. However, the unicentric design ensures homogeneous patient management and processing of the LNs, thereby increasing the internal validity of the study. Moreover, we used a single injection of radiotracer which may produce lower detection rates than combined injection but allows evaluation of the performance of the radiotracer alone.

In conclusion, the present study shows that the TUMIR approach has an adequate SLN detection rate with a high rate of SLNs in the paraaortic area (45%), providing reliable information of endometrial lymphatic drainage. Moreover, the TUMIR approach shows a high sensitivity and NPV in pelvic and paraaortic areas. Combining the TUMIR approach with

cervical injection of tracer would hypothetically allow increasing bilateral pelvic drainage and could be considered in future studies. In addition, the use of ICG alone, combined injection of tracers, or hybrid tracers containing both the radiotracer and ICG should be evaluated in order to increase the overall detection rate. Theoretically, the TUMIR approach by open surgery might provide similar results; however, its performance should be evaluated before any conclusions can be drawn. Prospective multicenter studies including a larger number of women are needed to assess the reproducibility and optimization of this novel approach.

## SUPPLEMENTARY MATERIALS

### Supplementary Table 1

Performance analysis of overall SLNs with H&E alone

[Click here to view](#)

### Supplementary Table 2

Performance analysis of overall SLNs with H&E and ultrastaging

[Click here to view](#)

### Supplementary Table 3

Performance analysis of the MSKCC SLN mapping algorithm with H&E and ultrastaging

[Click here to view](#)

### Supplementary Table 4

Performance analysis of paraaortic SLNs with H&E alone

[Click here to view](#)

### Supplementary Table 5

Performance analysis of paraaortic SLNs with H&E and ultrastaging

[Click here to view](#)

### Supplementary Fig. 1

Preoperative lymphoscintigraphy. Early planar image (A) shows bilateral pelvic nodes, while in late planar lymphoscintigraphy (B), paraaortic drainage is also visualized (arrows). Single photon emission computed tomography/computed tomography images (C) allow better identification and localization of sentinel lymph nodes in the external iliac chains, precaval and supramesenteric areas (C) (white arrows).

[Click here to view](#)

### Supplementary Fig. 2

Flow chart of patients with LN involvement. Results of SLNs are shown in blue and results related to LN involvement (including data of the SLN and the systematic lymphadenectomy) are shown in red.

[Click here to view](#)

## REFERENCES

1. Colombo N, Creutzberg C, Amant F, Bosse T, González-Martín A, Ledermann J, et al. ESMO-ESGO-ESTRO consensus conference on endometrial cancer: diagnosis, treatment and follow-up. *Int J Gynecol Cancer* 2016;26:2-30.  
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
2. Cosgrove CM, Cohn DE, Rhoades J, Felix AS. The prognostic significance of aortic lymph node metastasis in endometrial cancer: potential implications for selective aortic lymph node assessment. *Gynecol Oncol* 2019;153:505-10.  
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
3. 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;146:234-9.  
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
4. Touhami O, Grégoire J, Renaud MC, Sebastianelli A, Plante M. Performance of sentinel lymph node (SLN) mapping in high-risk endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 2017;147:549-53.  
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
5. Altay A, Toptas T, Dogan S, Simsek T, Pestereli E. Analysis of metastatic regional lymph node locations and predictors of para-aortic lymph node involvement in endometrial cancer patients at risk for lymphatic dissemination. *Int J Gynecol Cancer* 2015;25:657-64.  
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
6. Rajanbabu A, Agarwal R. A prospective evaluation of the sentinel node mapping algorithm in endometrial cancer and correlation of its performance against endometrial cancer risk subtypes. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2018;224:77-80.  
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
7. Abu-Rustum NR, Alektiar K, Iasonos A, Lev G, Sonoda Y, Aghajanian C, et al. The incidence of symptomatic lower-extremity lymphedema following treatment of uterine corpus malignancies: a 12-year experience at Memorial Sloan-Kettering Cancer Center. *Gynecol Oncol* 2006;103:714-8.  
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
8. Naoura I, Canlorbe G, Bendifallah S, Ballester M, Daraï E. Relevance of sentinel lymph node procedure for patients with high-risk endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 2015;136:60-4.  
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
9. Ye L, Li S, Lu W, He Q, Li Y, Li B, et al. A prospective study of sentinel lymph node mapping for endometrial cancer: Is it effective in high-risk subtypes? *Oncologist* 2019;24:e1381-7.  
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
10. Lecointre L, Lodi M, Faller É, Boisramé T, Agnus V, Baldauf JJ, et al. Diagnostic accuracy and clinical impact of sentinel lymph node sampling in endometrial cancer at high risk of recurrence: a meta-analysis. *J Clin Med* 2020;9:3874.  
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
11. Holloway RW, Abu-Rustum NR, Backes FJ, Boggess JF, Gotlieb WH, Jeffrey Lowery W, et al. Sentinel lymph node mapping and staging in endometrial cancer: a Society of Gynecologic Oncology literature review with consensus recommendations. *Gynecol Oncol* 2017;146:405-15.  
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
12. 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* 2013;128:88-94.  
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
13. Paño B, Sebastià C, Ripoll E, Paredes P, Salvador R, Buñesch L, et al. Pathways of lymphatic spread in gynecologic malignancies. *Radiographics* 2015;35:916-45.  
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)

14. Angeles MA, Migliorelli F, León Ramírez LF, Ros C, Perissinotti A, Tapias A, et al. Predictive factors of preoperative sentinel lymph node detection in intermediate and high-risk endometrial cancer. *Q J Nucl Med Mol Imaging*. Forthcoming 2020.  
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
15. Hermanek P, Hutter RV, Sobin LH, Wittekind C. International Union Against Cancer. Classification of isolated tumor cells and micrometastasis. *Cancer* 1999;86:2668-73.  
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
16. Barlin JN, Khoury-Collado F, Kim CH, Leitao MM Jr, Chi DS, Sonoda Y, et al. The importance of applying a sentinel lymph node mapping algorithm in endometrial cancer staging: beyond removal of blue nodes. *Gynecol Oncol* 2012;125:531-5.  
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
17. Cormier B, Rozenholc AT, Gotlieb W, Plante M, Giede CCommunities 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* 2015;138:478-85.  
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
18. Papadia A, Gasparri ML, Radan AP, Stämpfli CA, Rau TT, Mueller MD. Retrospective validation of the laparoscopic ICG SLN mapping in patients with grade 3 endometrial cancer. *J Cancer Res Clin Oncol* 2018;144:1385-93.  
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
19. Baiocchi G, Mantoan H, Kumagai LY, Gonçalves BT, Badiglian-Filho L, de Oliveira Menezes AN, et al. The impact of sentinel node-mapping in staging high-risk endometrial cancer. *Ann Surg Oncol* 2017;24:3981-7.  
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
20. Tanner EJ, Ojalvo L, Stone RL, Levinson K, Temkin SM, Murdock T, et al. The utility of sentinel lymph node mapping in high-grade endometrial cancer. *Int J Gynecol Cancer* 2017;27:1416-21.  
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
21. Ehrisman J, Secord AA, Berchuck A, Lee PS, Di Santo N, Lopez-Acevedo M, et al. Performance of sentinel lymph node biopsy in high-risk endometrial cancer. *Gynecol Oncol Rep* 2016;17:69-71.  
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
22. 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;156:157-64.  
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
23. 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.  
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
24. Wang T, Hu Y, He Y, Sun P, Guo Z. A retrospective validation study of sentinel lymph node mapping for high-risk endometrial cancer. *Arch Gynecol Obstet* 2019;299:1429-35.  
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
25. Buda A, Gasparri ML, Puppo A, Mereu L, De Ponti E, Di Martino G, et al. Lymph node evaluation in high-risk early stage endometrial cancer: a multi-institutional retrospective analysis comparing the sentinel lymph node (SLN) algorithm and SLN with selective lymphadenectomy. *Gynecol Oncol* 2018;150:261-6.  
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
26. Farghali MM, Allam IS, Abdelazim IA, El-Kady OS, Rashed AR, Gareer WY, et al. Accuracy of sentinel node in detecting lymph node metastasis in primary endometrial carcinoma. *Asian Pac J Cancer Prev* 2015;16:6691-6.  
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
27. Valha P, Kucera E, Sak P, Stepanek O, Michal M. Intraoperative subserosal approach to label sentinel nodes in intermediate and high-risk endometrial cancer. *Eur J Gynaecol Oncol* 2015;36:643-6.  
[PUBMED](#)
28. 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;12:469-76.  
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
29. Rossi EC, Kowalski LD, Scalici J, Cantrell L, Schuler K, Hanna RK, et al. A comparison of sentinel lymph node biopsy to lymphadenectomy for endometrial cancer staging (FIRES trial): a multicentre, prospective, cohort study. *Lancet Oncol* 2017;18:384-92.  
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)

30. 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* 2020;30:332-8.  
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
31. Lécuru F, Neji K, Robin F, Darles C, de Bièvre P, Taurelle R. Lymphatic drainage of the uterus. Preliminary results of an experimental study. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)* 1997;26:418-23.  
[PUBMED](#)
32. National Comprehensive Cancer Network (US). NCCN guidelines version 5. Uterine neoplasms [Internet]. Fort Washington, PA: National Comprehensive Cancer Network; 2019 [cited 2020 Sep 15]. Available from: [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/default.aspx](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/default.aspx).
33. Kang S, Yoo HJ, Hwang JH, Lim MC, Seo SS, Park SY. Sentinel lymph node biopsy in endometrial cancer: meta-analysis of 26 studies. *Gynecol Oncol* 2011;123:522-7.  
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
34. 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;140:400-4.  
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
35. 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* 2017;146:525-30.  
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
36. 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;140:1-10.  
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
37. 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.  
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
38. Eoh KJ, Lee YJ, Kim HS, Lee JY, 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* 2018;27:514-9.  
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
39. Kim CH, Soslow RA, Park KJ, Barber EL, Khouury-Collado F, Barlin JN, et al. Pathologic ultrastaging improves micrometastasis detection in sentinel lymph nodes during endometrial cancer staging. *Int J Gynecol Cancer* 2013;23:964-70.  
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
40. Gómez-Hidalgo NR, Ramirez PT, Ngo B, Pérez-Hoyos S, Coreas N, Sanchez-Iglesias JL, et al. Oncologic impact of micrometastases or isolated tumor cells in sentinel lymph nodes of patients with endometrial cancer: a meta-analysis. *Clin Transl Oncol* 2020;22:1272-9.  
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)



## DISCUSIÓN

---





## DISCUSIÓN

---

La biopsia selectiva del ganglio centinela se ha desarrollado en el cáncer de endometrio como alternativa a la linfadenectomía sistemática debido a su menor morbilidad<sup>51,55,56</sup>. En pacientes con bajo riesgo de invasión ganglionar, la técnica del ganglio centinela con inyección cervical se plantea como una opción válida, ya que el riesgo de invasión ganglionar paraaórtica es muy bajo en estas pacientes<sup>8</sup>. Sin embargo, en pacientes de riesgo intermedio o alto, que tienen un riesgo de afectación aórtica más elevado, es fundamental la utilización de una técnica que ofrezca un asesoramiento muy fidedigno del estado ganglionar, incluyendo el área paraaórtica<sup>28,29</sup>.

Las técnicas de inyección miometrial, como la técnica TUMIR, se han desarrollado con el fin de obtener una mejor representación anatómica del drenaje endometrial, con una mayor tasa de localización de ganglios centinela paraaórticos<sup>89,91,107,110,112,114,116,117</sup>. No obstante, las series que han utilizado estas técnicas para el estudio ganglionar han reportado, en general, una menor tasa de detección global y bilateral que las técnicas de inyección cervical<sup>67,89,91,106-112,114,117</sup>. En la práctica clínica, el primer paso para la detección del ganglio centinela consiste en obtener un mapa linfático preoperatorio (mediante linfogammagrafía o SPECT/TC), que permita planificar y guiar la cirugía. En caso de ausencia de drenaje preoperatorio del ganglio centinela, no se dispone de esta información durante la cirugía. Hasta donde llega nuestro conocimiento, no existen estudios en la literatura que evalúen las causas exactas del fallo de drenaje preoperatorio del ganglio centinela con las técnicas de inyección miometrial en el cáncer de endometrio. Conocer estas causas podría contribuir a optimizar la técnica de inyección miometrial del trazador para mejorar la tasa de detección del ganglio centinela. El primer objetivo de nuestro estudio fue determinar los factores asociados a una baja tasa de detección preoperatoria del ganglio centinela con la técnica TUMIR en pacientes con cáncer de endometrio de riesgo intermedio y alto.

La **tasa de detección global preoperatoria** de nuestro estudio fue del 71%. En el 97% de casos hubo drenaje pélvico y en el 41% se observó drenaje paraaórtico. La edad por debajo de 75 años, un tamaño tumoral por debajo de 2 cm, la inyección de un alto volumen de radiotrazador (>4 mL) y la inyección realizada por un ecografista con una experiencia de más de 25 procedimientos se asociaron con una mayor tasa de detección preoperatoria del ganglio centinela en el análisis univariado. Sin embargo, solo la edad, el tamaño tumoral y el volumen inyectado de radiotrazador se mantuvieron independiente y significativamente asociados con la

tasa de detección preoperatoria en el análisis multivariado. Ninguno de los factores evaluados en nuestro estudio se vio asociado con la tasa de detección preoperatoria bilateral o paraaórtica de ganglios centinela.

En la literatura, se ha evaluado la correlación entre diversos **factores clínicos** y la tasa de detección preoperatoria y/o intraoperatoria del ganglio centinela en diferentes neoplasias. Múltiples trabajos han estudiado la asociación entre la **edad al diagnóstico** y la tasa de detección preoperatoria del ganglio centinela con la inyección de [<sup>99m</sup>Tc]Tc-nanocoloide de albúmina en cánceres como el de cérvix o el de mama. En el cáncer de cuello uterino, la edad avanzada se asocia a un menor número de ganglios centinela detectados en la SPECT/TC y a una tasa de detección preoperatoria disminuida después de la inyección cervical de radiotrazador con o sin inyección combinada de azul patente<sup>129,130</sup>. En el cáncer de mama, la edad se correlaciona con una menor tasa de detección preoperatoria de ganglios centinela, así como con un mayor intervalo de tiempo para detectar ganglios centinela en la linfogammagrafía después de la inyección de radiocoloide<sup>131,132</sup>.

Existen algunos estudios que evalúan los factores que podrían influir en la tasa de drenaje preoperatorio del ganglio centinela en pacientes con cáncer de endometrio. Sin embargo, en todos ellos se utiliza la técnica de inyección cervical. En el cáncer de endometrio, Sahbai y cols. reportaron que la edad avanzada se relacionaba con un menor número de ganglios centinela identificados en la SPECT/TC después de la inyección cervical de [<sup>99m</sup>Tc]Tc-nanocoloide de albúmina<sup>119</sup>. Del mismo modo, Sozzi y cols. encontraron que la edad elevada estaba asociada a una menor tasa de detección intraoperatoria global y bilateral en pacientes con cáncer de endometrio después de la inyección cervical de verde de indocianina. Sin embargo, esta asociación no permaneció estadísticamente significativa en el análisis multivariado<sup>120</sup>. Martínez Bravo y cols. reportaron que la edad estaba asociada al fallo de mapeo linfático gammagráfico en el cáncer de endometrio, después de la inyección cervical de [<sup>99m</sup>Tc]Tc-nanocoloide<sup>118</sup>. Hasta donde llega nuestro conocimiento, nuestro trabajo es el primer estudio evaluando los factores que podrían predecir una ausencia de drenaje preoperatorio del ganglio centinela con la inyección miometrial de trazador. Los resultados de los estudios previamente citados son concordantes con nuestro estudio, en el que se demostró que una edad por encima de 75 años estaba asociada con una disminución en la tasa de detección preoperatoria del ganglio centinela. Sin embargo, otros autores no han confirmado esta asociación en cáncer de endometrio después de la inyección cervical del trazador<sup>84,121-123,125,133</sup>.

La disminución en la tasa de detección en las mujeres de mayor edad podría explicarse por los cambios escleróticos en los vasos linfáticos, por la disminución en su contractibilidad y por la disfunción valvular asociados a la edad. Estas alteraciones linfáticas podrían ser responsables de la migración más lenta del trazador a través de los canales linfáticos así como de la menor retención del trazador en los ganglios<sup>134,135</sup>.

Otro de los factores clínicos estudiados es el **índice de masa corporal**. En mujeres con cáncer de cérvix uterino los resultados reportados son controvertidos. Wuntakal y cols. encontraron que un alto índice de masa corporal estaba asociado con un menor número de ganglios centinela identificados en la SPECT/TC<sup>134</sup>, mientras que Kraft y cols. no mostraron asociación entre el índice de masa corporal y la detección preoperatoria de ganglios centinela después de la inyección cervical de radiotrazador<sup>129</sup>. En mujeres con cáncer de mama, se ha descrito un mayor intervalo de tiempo para la visualización de ganglios centinela en la linfogammagrafía y una menor tasa de detección preoperatoria de ganglios centinela después de la inyección de radiotrazador en pacientes con un índice de masa corporal elevado<sup>131,132</sup>.

En nuestro estudio no encontramos asociación entre el índice de masa corporal y la tasa de detección preoperatoria del ganglio centinela, lo que concuerda con otros estudios publicados. Sahbai y cols. no encontraron asociación entre el índice de masa corporal y la detección de ganglios centinela en mujeres con cáncer de endometrio, utilizando la inyección cervical de radiotrazador<sup>119</sup>, así como Martínez Bravo y cols., que tampoco mostraron asociación entre el índice de masa corporal y la detección bilateral de ganglios centinela, con la misma técnica de inyección de trazador<sup>118</sup>. En cambio, otros trabajos en mujeres con cáncer de endometrio mostraron que un índice de masa corporal elevado estaba asociado a una disminución en la tasa de detección intraoperatoria de ganglios centinela después de la inyección cervical de colorante azul<sup>84,125,126</sup>. Sin embargo, la mayoría de trabajos que utilizan la inyección cervical con verde de indocianina no confirman esta asociación inversa<sup>120,122-124,133</sup>. Por ello, se ha sugerido que el uso de verde de indocianina es particularmente interesante en pacientes obesas, puesto que permite obtener un correcto drenaje intraoperatorio del ganglio centinela en estos casos<sup>84,126</sup>. La visualización de los ganglios centinela teñidos de azul puede verse dificultada por un exceso de tejido adiposo, mientras que, en cambio, la óptica de fluorescencia permite la visualización de los ganglios centinela verdes a través del tejido adiposo sin dificultad.

Los estudios que han encontrado una asociación entre la tasa de detección del ganglio centinela y el índice de masa corporal sugieren que, además de la dificultad en la visualización del ganglio en el tejido graso, esta asociación también podría explicarse por un enlentecimiento

del drenaje linfático en las pacientes con sobrepeso, como ya ha sido sugerido en mujeres con cáncer de mama<sup>136</sup>. Del mismo modo, la infiltración grasa de los ganglios linfáticos podría disminuir la cantidad de trazador almacenada en los ganglios de estas pacientes<sup>136</sup>. Otra posible explicación del fracaso de la detección del ganglio centinela en pacientes obesas, como previamente había sido sugerido por Frumovitz y cols., sería la resección de supuestos ganglios linfáticos que, en el análisis histológico definitivo, corresponderían en realidad a canales linfáticos o simplemente a tejido adiposo, sin representación ganglionar<sup>83</sup>.

Los resultados de nuestro estudio tampoco mostraron que la **presencia de uno o más miomas** o de **miomas múltiples (≥2)** estuviera asociada con una menor tasa de detección preoperatoria. Nuestros hallazgos son concordantes con otros trabajos que no hallaron relación entre la presencia de miomas o de adenomiosis y la tasa de detección intraoperatoria global o bilateral del ganglio centinela después de la inyección cervical de colorante azul o de verde de indocianina en pacientes con cáncer de endometrio<sup>84,120,124</sup>.

En la literatura se ha evaluado la correlación entre la tasa de detección del ganglio centinela y otros factores clínicos en mujeres con cáncer de endometrio. Taskin y cols. encontraron que las pacientes con **mayor longitud cervical y uterina** presentaban una menor tasa de detección bilateral de ganglios centinela, aunque esta asociación no era estadísticamente significativa<sup>133</sup>. Tortorella y cols. describieron una menor tasa de detección intraoperatoria de ganglios centinela en las pacientes con cirugías previas requiriendo una **adhesiolisis** al inicio de la intervención<sup>124</sup>, pero este último hallazgo no fue confirmado por otro grupo que también evaluó este factor<sup>120</sup>. El efecto sobre la tasa de detección del ganglio centinela de otros múltiples factores clínicos como la **menopausia**, el **antecedente de cirugía abdominal**, o la **presencia de pólipos endometriales** ha sido evaluado en diversos trabajos, sin que se haya encontrado ninguna asociación significativa<sup>84,118,120,122,123,125</sup>.

Por otro lado, diversos estudios en la literatura evalúan la asociación entre **factores tumorales** y la tasa de detección preoperatoria y/o intraoperatoria del ganglio centinela en mujeres con cáncer de endometrio. En nuestro estudio, un **tamaño tumoral** superior o igual a 2 cm se asoció con una menor tasa de detección preoperatoria del ganglio centinela. Estos resultados concuerdan con los resultados presentados por Taskin y cols., que mostraron una tendencia a una menor tasa de detección bilateral de ganglios centinela en pacientes con tumores endometriales de mayor tamaño, después de la inyección cervical de verde de indocianina<sup>133</sup>. No obstante, otros muchos trabajos no han confirmado esta asociación entre el tamaño tumoral y la tasa de detección intraoperatoria global o bilateral después de la inyección

cervical de trazador<sup>84,118,120-122,124</sup>. Parece lógico que las técnicas de inyección cervical no vean influenciada la tasa de detección del ganglio centinela por el tamaño tumoral, ya que la lesión no se localiza en el cérvix sino en el endometrio. Por el contrario, es plausible que esta tasa de detección sí se vea afectada por el tamaño tumoral en las técnicas de inyección miometrial, como la técnica TUMIR, puesto que podría ocurrir un bloqueo linfático debido a la masa tumoral.

La **invasión vasculolinfática**, en nuestra serie, no se asoció con una menor tasa de detección preoperatoria del ganglio centinela, lo que es concordante con otros estudios en pacientes con cáncer de endometrio<sup>84,118,122-124,133</sup>. Sin embargo, algunos autores han mostrado que la invasión vasculolinfática disminuye la tasa de detección intraoperatoria global y bilateral en pacientes con cáncer de endometrio después de la inyección cervical con verde de indocianina o colorante azul<sup>120,121,125</sup>. La asociación entre la **invasión miometrial** y la tasa de detección intraoperatoria del ganglio centinela con la inyección cervical de verde de indocianina o colorante azul también ha sido evaluada en diferentes trabajos<sup>84,120-122,124,133</sup>. Los resultados reportados no hallan asociación entre ambos factores lo que concuerda con los resultados de nuestro estudio. Sin embargo, una publicación reciente de Martínez Bravo y cols. ha mostrado una asociación entre la invasión miometrial y el fallo del mapeo linfático gammagráfico en mujeres con cáncer de endometrio, aunque esta asociación no fue estadísticamente significativa en el análisis multivariado<sup>118</sup>.

Como ha sido sugerido previamente para el cáncer de cérvix uterino, la **invasión ganglionar** podría causar el bloqueo y la obstrucción de los canales linfáticos, lo que impediría el drenaje del trazador a los ganglios y la absorción del mismo por sus macrófagos, lo que justificaría una menor tasa de detección del ganglio centinela<sup>137</sup>. Tres estudios en pacientes con cáncer de endometrio encontraron que el hallazgo intraoperatorio de **ganglios aumentados de tamaño** estaba asociado con una disminución en la tasa de detección del ganglio centinela global o bilateral<sup>84,120,124</sup>. Curiosamente, Martínez Bravo y cols. mostraron que las pacientes con un **riesgo de invasión ganglionar intermedio o alto** presentaban una tasa más alta de fallo del mapeo linfático gammagráfico que las pacientes de bajo riesgo. Sin embargo, esta asociación no permaneció estadísticamente significativa en el análisis multivariado<sup>118</sup>. Contrariamente, Tortorella y cols. no encontraron asociación entre cáncer de endometrio de alto riesgo y la tasa de detección del ganglio centinela bilateral<sup>124</sup>. En la presente serie y en varios estudios previos en pacientes con cáncer de endometrio e inyección cervical de trazador, no se evidenció ninguna asociación entre la tasa de drenaje del ganglio centinela -global o bilateral- y la invasión ganglionar<sup>119,120,122,124</sup>.

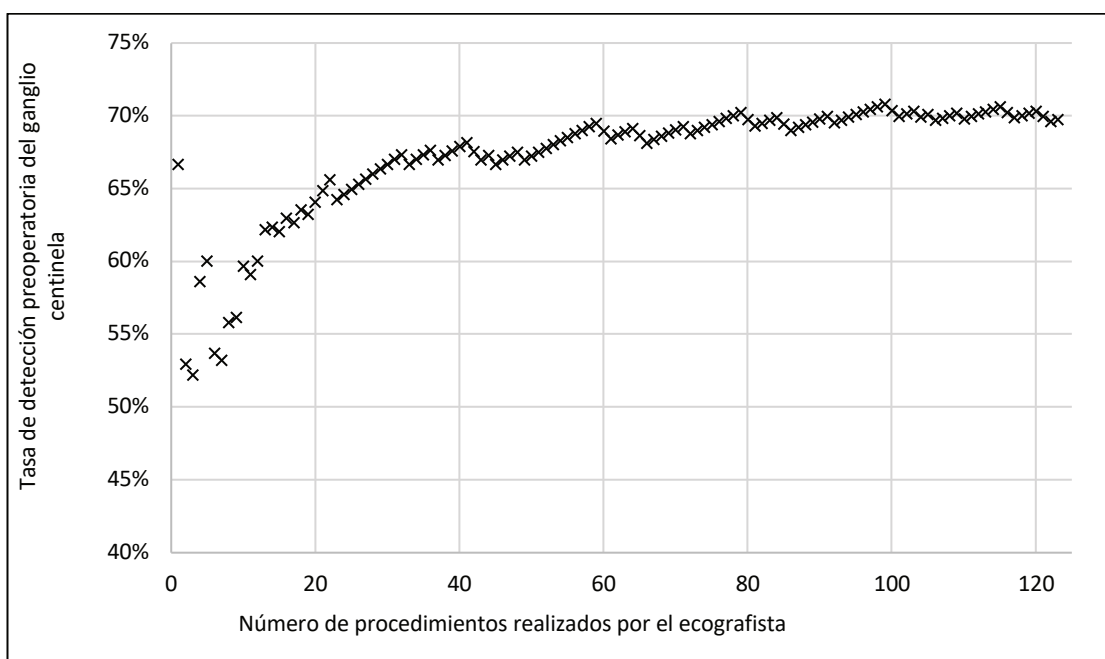
El **subtipo** y el **grado histológico** no se vieron asociados a la tasa de detección del ganglio centinela en nuestro estudio ni en la mayoría de los estudios publicados que han evaluado estos factores<sup>84,118,119,121-125,133</sup>. Únicamente Sozzi y cols. encontraron que las pacientes con cáncer de endometrio de subtipo no endometriode presentaban una menor tasa de detección bilateral del ganglio centinela<sup>120</sup>. El **estadio FIGO** avanzado tampoco se asocia con una menor tasa de detección del ganglio centinela en nuestra serie, lo que es congruente con la mayoría de trabajos previos de la literatura<sup>84,119,122,124,133</sup>. Sin embargo, Body y cols. mostraron que las pacientes con un estadio avanzado (III-IV) de cáncer de endometrio presentaban una disminución en la tasa de detección bilateral del ganglio centinela<sup>123</sup>. Esta asociación podría explicarse por un bloqueo de los canales linfáticos debido a la infiltración tumoral, particularmente en los casos de enfermedad localmente avanzada.

En la literatura, se han estudiado otros factores tumorales como la **invasión cervical**<sup>84,120,123,124</sup>, la **invasión del istmo uterino**<sup>84,125</sup> y el **peso uterino**<sup>84,124</sup> sin que se haya encontrado correlación de estos con la tasa de detección del ganglio centinela (global o bilateral).

Finalmente, múltiples estudios han evaluado la relación entre **factores técnicos** y la tasa de detección preoperatoria y/o intraoperatoria del ganglio centinela. En el presente estudio, la inyección de un **volumen de radiotrazador** superior a 4 mL se asoció con una mayor tasa de detección preoperatoria, llegando al 75,7% para una inyección de alto volumen (>4 mL), mientras que para el bajo volumen (≤4 mL) fue del 37,5%. Estos resultados son congruentes con el estudio de Tortorella y cols., que encontraron que un volumen de inyección de verde de indocianina superior a 3 mL se correlacionaba con una tasa más alta de drenaje bilateral del ganglio centinela en el análisis univariado. Sin embargo, curiosamente y por razones que los autores no explican, este factor no fue incluido en el análisis multivariado<sup>124</sup>. Otros investigadores, como Taskin y cols., no hallaron diferencias significativas en la tasa de detección del ganglio centinela entre las pacientes que recibieron una inyección cervical con 2 mL de verde de indocianina y las pacientes que recibieron una inyección con 4 mL del mismo trazador<sup>133</sup>. Hasta donde sabemos, aparte de nuestro trabajo, no hay otros estudios evaluando la asociación entre el volumen de radiotrazador y la tasa de detección del ganglio centinela en pacientes con cáncer de endometrio. En el presente estudio, una **dosis de radiotrazador** más alta no se asoció con una mayor tasa de detección preoperatoria del ganglio centinela. No obstante, Sahbai y cols. mostraron que la inyección de una dosis más baja de radiotrazador se relacionada con un menor número de ganglios centinela identificados en la SPECT/TC<sup>119</sup>.

La biopsia selectiva del ganglio centinela requiere una **curva de aprendizaje** del cirujano para poder realizar esta técnica de forma óptima<sup>138</sup>. De hecho, Ianeri y cols. mostraron que el único factor asociado a la tasa de detección bilateral del ganglio centinela era la experiencia del cirujano<sup>122</sup>. Del mismo modo, Tortorella y cols. demostraron que la tasa de detección bilateral aumentó del 57,7% al 83,3% a lo largo de su estudio, reflejando la curva de aprendizaje de la técnica<sup>124</sup>. Algunos estudios sugieren que se requiere una experiencia de alrededor de 30 casos para adquirir una tasa de detección adecuada<sup>138,139</sup>. Sin embargo, Eitan y cols. no confirman la asociación entre la experiencia del cirujano y la tasa de detección del ganglio centinela en su estudio<sup>125</sup>.

La ecografía es asimismo un procedimiento operador-dependiente y, por lo tanto, la competencia se obtiene después de un periodo de entrenamiento con un número variable de procedimientos<sup>140</sup>. La curva de aprendizaje calculada en nuestro estudio fue de 25 inyecciones miométricas ecoguiadas por vía transvaginal para alcanzar una tasa de detección adecuada. La tasa media de detección preoperatoria del ganglio centinela después de la realización de más de 25 procedimientos fue del 74,5% mientras que, para un ecografista que hubiese realizado 25 inyecciones o menos, fue del 64,9%. Se observó una inflexión de la curva a partir de las 25 punciones ecoguiadas y, a partir de este punto, la tasa de detección se estabilizaba mostrando únicamente una ligera mejoría con la acumulación de experiencia.



**Figura 15.** Curva de aprendizaje del ecografista para realizar la técnica TUMIR, estimada según el método de Wright

En nuestro estudio, la **experiencia del ecografista** que realizaba la inyección de radiotrazador según la técnica TUMIR se asoció con la tasa de detección preoperatoria del ganglio centinela en el análisis univariado. Sin embargo, esta asociación no fue estadísticamente significativa en el análisis multivariado.

En la literatura se ha evaluado la correlación entre otros factores técnicos y la tasa de detección preoperatoria y/o intraoperatoria del ganglio centinela. La asociación entre el **tipo de trazador** y la tasa de detección fue evaluada por Tanner y cols., quienes mostraron que la inyección cervical con verde de indocianina ofrecía una mayor tasa de detección intraoperatoria del ganglio centinela que la inyección con azul de isosulfán<sup>84</sup>. Esta asociación fue confirmada por Eriksson y cols., que también reportaron que la tasa de detección intraoperatoria del ganglio centinela era más alta después de la inyección cervical de verde de indocianina, en comparación con la inyección de colorante azul<sup>126</sup>.

Del mismo modo, Sahbai y cols. encontraron una disminución en la tasa de detección preoperatoria en pacientes con **difusión peritoneal de radiotrazador** y con **alta captación del trazador por la médula ósea** en la SPECT/TC. No obstante, no se encontró asociación con el **intervalo entre la inyección y la adquisición de imágenes**<sup>119</sup>.

El resto de los factores técnicos evaluados en la literatura no han mostrado asociación con la tasa de detección intraoperatoria global ni bilateral: ni el **método diagnóstico** (pipeta de Cornier o histeroscopia)<sup>125</sup>, ni la utilización de un **manipulador uterino**<sup>120</sup>, ni el **pinzamiento cervical** previo a la inyección<sup>120</sup>, ni **repetir la inyección de trazador** en caso de ausencia de migración<sup>133</sup>, ni el tipo de **abordaje quirúrgico** (robótico, laparoscópico, laparotómico o vaginal)<sup>123,124,133</sup>. En la Tabla 6, se exponen los diferentes estudios evaluando la asociación entre diferentes factores (clínicos, tumorales o técnicos) y la tasa de detección preoperatoria o intraoperatoria del ganglio centinela en pacientes con cáncer de endometrio.

Por lo tanto, al considerar todos los factores clínicos, tumorales y técnicos estudiados en nuestro estudio, encontramos que la edad, el tamaño tumoral y el volumen inyectado de radiotrazador estaban asociados con la tasa de detección preoperatoria del ganglio centinela. La edad avanzada y un mayor tamaño tumoral al diagnóstico son factores inherentes a la paciente y que no pueden ser modificados. Sin embargo, el volumen inyectado de trazador es un factor técnico y, por lo tanto, capaz de ser ajustado para obtener mejores resultados. Por este motivo, en el segundo artículo de esta tesis se incluyeron únicamente pacientes que habían recibido una inyección de radiotrazador superior a 4 mL.



Tabla 6. Estudios evaluando los factores predictivos del drenaje preoperatorio y/o intraoperatorio del ganglio centinela en pacientes con cáncer de endometrio

Autores	Tipo de inyección	Tipo de trazador	Tasa de detección evaluada	Clínicos			Tumorales				Técnicos						
				Edad	IMC	Adhesiolisis	Talla tumoral	IVL	Ganglios sospechosos	Subtipo no endometriode	Estadio FIGO	Volumen de trazador	Dosis de trazador	Experiencia del operador	Uso de verde de indocianina	Captación peritoneal o de la médula ósea	
Angeles <sup>141</sup>	TUMIR	Radiotrazador	Preoperatoria Global	↓			↓					↑					
Martínez Bravo <sup>118</sup>	Cervical	Radiotrazador	Preoperatoria Bilateral	↓													
Sahbail <sup>119</sup>	Cervical	Radiotrazador	Preoperatoria Global	↓										↑			↓
Sozzi <sup>120</sup>	Cervical	ICG	Intraoperatoria Bilateral				↓	↓	↓	↓							
Wang <sup>121</sup>	Cervical	ICG	Intraoperatoria Global					↓									
Ianeri <sup>122</sup>	Cervical	ICG	Intraoperatoria Bilateral												↑		
Body <sup>123</sup>	Cervical	ICG	Intraoperatoria Bilateral														
Tortorella <sup>124</sup>	Cervical	ICG	Intraoperatoria Bilateral				↓		↓								
Eitan <sup>125</sup>	Cervical	Colorante azul	Intraoperatoria Global					↓									
Tanner <sup>84</sup>	Cervical	ICG y colorante azul	Intraoperatoria Bilateral					↓		↓							↑
Eriksson <sup>126</sup>	Cervical	ICG y colorante azul	Intraoperatoria Global y bilateral					↓									↑

IMC: índice de masa corporal; IVL: invasión vasculolinfática; FIGO: Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia; TUMIR: inyección miométrial de radiotrazador guiada por ecografía transvaginal (*Transvaginal Ultrasound-guided Myometrial Injection of Radiotracer*); RT: radiotrazador; ICG: verde de indocianina (*indocyanine green*); ↓: la tasa de detección del ganglio centinela en el estudio disminuye con la presencia o el aumento del factor; ↑: la tasa de detección del ganglio centinela en el estudio aumenta con la presencia o el aumento del factor.

La técnica TUMIR se desarrolló con el fin de mejorar la representatividad del drenaje linfático endometrial, especialmente para incrementar la detección de ganglios paraaórticos. Puesto que el endometrio tiene un drenaje linfático dual pélvico y paraaórtico, cuando se realiza la biopsia selectiva del ganglio centinela en pacientes con cáncer en esta localización, se espera que los ganglios centinela estén localizados en el área pélvica y/o paraaórtica. Esto es particularmente importante en pacientes con cáncer de endometrio de riesgo intermedio y alto, ya que tienen un mayor riesgo de invasión ganglionar pélvica y paraaórtica. Así, el segundo objetivo de nuestro estudio fue determinar la capacidad de la técnica TUMIR para detectar metástasis ganglionares (pélvicas y paraaórticas) en pacientes con cáncer de endometrio de riesgo intermedio y alto.

La **tasa de detección global intraoperatoria** de nuestro estudio fue cercana al 80%, siendo ligeramente inferior a las tasas reportadas en estudios previos realizados en mujeres con cáncer de endometrio de riesgo intermedio y alto con inyección cervical de trazador (83%-100%)<sup>32,33,103,105,121,142-149</sup>. Otros dos estudios, realizados también en pacientes con cáncer de endometrio de riesgo intermedio y/o alto, evaluaron la detección intraoperatoria del ganglio centinela mediante la inyección subserosa de colorante azul, con tasas de detección del 73% y del 89%<sup>150,151</sup>. La menor tasa de detección de ganglios centinela en nuestro estudio podría probablemente explicarse por dos razones. La primera sería el punto de inyección del trazador, puesto que se ha demostrado que la técnica de inyección cervical ofrece tasas de detección más elevadas<sup>76</sup>. La segunda sería el tipo de trazador inyectado ya que, según sugieren algunos estudios, el verde de indocianina permite obtener mejores tasas de detección, particularmente en pacientes obesas<sup>76</sup>.

La Tabla 7 muestra los estudios publicados desde 2015 evaluando la detección del ganglio centinela en pacientes de riesgo preoperatorio intermedio y/o alto de cáncer de endometrio.

Tabla 7. Estudios evaluando la disección del ganglio centinela en pacientes con cáncer de endometrio de riesgo intermedio o alto desde 2015 hasta la fecha

Autores, país (pacientes incluidas)	Año	N*	Riesgo preoperatorio	Vía de abordaje quirúrgico	Sitio de inyección	Tipo de trazador	Tasa de detección global intraoperatoria	Tasa de detección bilateral <sup>†</sup>	Tasa de detección paraaórtica <sup>†</sup>	Sensibilidad global	VPN global	Sensibilidad del algoritmo	VPN del algoritmo
Angeles, España (toda la cohorte)	2020	102	Intermedio o alto	Laparoscopia	TUMIR	RT	79,4%	32,0%	45,7%	87,5% ‡	97,0%	93,8%	98,5%
Cusimano <sup>146</sup> , Canadá (toda la cohorte)	2020	156	Intermedio o alto	Laparoscopia	Cervical	ICG	97,4%	79,6%	ND	88,9% ‡	97,7%	96,3%	99,2%
Persson <sup>147</sup> , Suecia (toda la cohorte)	2019	257	Alto	Laparoscopia robótica	Cervical	ICG	100%	95,0%	ND	96,3% ‡	99,0%	ND	ND
Wang <sup>121</sup> , China (toda la cohorte)	2019	98	Alto	Laparoscopia	Cervical	ICG	95,9%	89,9%	23,4%	88,2% ‡	97,3%	90,9%	ND
Ye <sup>103</sup> , China (subgrupo)	2019	25	Alto	Laparoscopia	Cervical	ICG	100%	72,0%	3,1%	20,0% ‡	83,3%	ND	ND
Buda <sup>148</sup> , Italia y Suiza (subgrupo)	2018	105	Alto	ND	Cervical	ICG; CA + RT	ND	ND	ND	85,3% ¥	93,4%	91,2%	96,0%
Papadia <sup>149</sup> , Suiza (toda la cohorte)	2018	42	Alto	Laparoscopia	Cervical	ICG	100%	90,5%	ND	90,0% ‡	97,1%	100%	100%
Rajanbabu <sup>142</sup> , India (subgrupo)‡	2018	25	Alto	Laparoscopia robótica	Cervical	ICG	ND	ND	ND	57,1% ‡	85,7%	100%	100%
Rajanbabu <sup>142</sup> , India (subgrupo)‡	2018	20	Intermedio	Laparoscopia robótica	Cervical	ICG	ND	ND	ND	100% ‡	100%	100%	100%
Baiocchi <sup>143</sup> , Brasil (subgrupo)	2017	75	Alto	Laparoscopia o Laparoscopia robótica	Cervical	CA	85,3%	70,3%	3,1%	90,0% ‡	95,7%	90,0%	95,7%
Soliman <sup>32</sup> , Estados Unidos (toda la cohorte)	2017	101	Alto	Laparoscopia, laparoscopia robótica o laparotomía	Cervical	ICG; CA; CA + RT	89,1%	57,8%	2%	95% ‡	98,6%	95,7%	ND
Tanner <sup>141</sup> , Estados Unidos (toda la cohorte)	2017	52	Alto	Laparoscopia robótica	Cervical	ICG; CA	86,5%	68,9%	9,0%	77,8% ‡	94,7%	77,8%	94,7%

Autores, país (pacientes incluidas)	Año	N*	Riesgo preoperatorio	Vía de abordaje quirúrgico	Sitio de inyección	Tipo de trazador	Tasa de detección global intraoperatoria	Tasa de detección bilateral <sup>†</sup>	Tasa de detección paraaórtica <sup>†</sup>	Sensibilidad global	VPN global	Sensibilidad del algoritmo	VPN del algoritmo
Touhami <sup>33</sup> , Canadá (toda la cohorte)	2017	128	Alto	Laparoscopia, laparoscopia robótica o laparotomía	Cervical	ICG; CA; RT; RT + ICG o CA	89,8%	70,4%	4,3%	95,8% ¥	98,2%	ND	ND
Ehrisman <sup>105</sup> , Estado Unidos (toda la cohorte)	2016	36	Alto	Laparoscopia o laparoscopia robótica	Cervical	ICG; CA	83,3%	66,7%	3,3%	77,8% †	91,3%	100%	100%
Farghali <sup>150</sup> , Egipto (toda la cohorte)	2015	93	Alto	Laparotomía	Subserosa	CA	73,1%	55,9%	0%	94,1% †	98,1%	ND	ND
Naoura <sup>145</sup> , Francia (subgrupo)	2015	34	Alto	ND	Cervical	CA + RT	88,2%	60%	ND	62,5% †	70%	ND	ND
Valha <sup>151</sup> , República Checa (toda la cohorte)	2015	18	Intermedio o alto	Laparotomía	Subserosa	CA	88,9%	ND	ND	100% †	100%	ND	ND

VPN: valor predictivo negativo; TUMIR: inyección miometrial de radiotrazador guiada por ecografía transvaginal (*Transvaginal Ultrasound-guided Myometrial Injection of Radiotracer*); RT: radiotrazador; CA: colorante azul; ICG: verde de indocianina (*indocyanine green*); ND: no disponible; N\*: pacientes incluidas para la evaluación de la tasa de detección; †: la tasa de detección bilateral y paraaórtica calculada en las pacientes con al menos un ganglio centinela; ‡: la sensibilidad fue calculada incluyendo a las pacientes con al menos un ganglio centinela; ¥: la sensibilidad fue calculada incluyendo únicamente a las pacientes con ganglios centinela bilaterales; x: la técnica de ultraestadificación no fue realizada y la tasa de detección por subtipos de riesgo no fue especificada en este estudio.

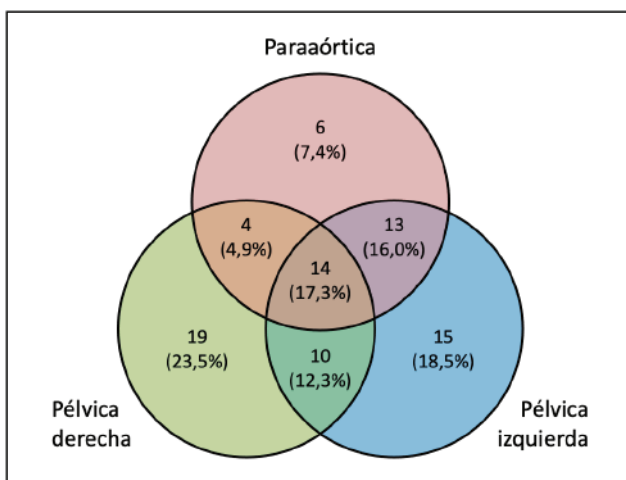
La **tasa de detección de ganglios centinela paraaórticos** mediante la técnica TUMIR fue superior al 45%, significativamente más alta que las tasas reportadas por la mayoría de los estudios previos empleando la técnica de inyección cervical, los cuales reportaron valores por debajo del 10%<sup>32,33,69,103,105,143,144,150</sup>. Recientemente, un estudio prospectivo y multicéntrico (FIREs *trial*), realizado en pacientes con cáncer de endometrio en estadio clínico I, describió una tasa de ganglios centinela paraaórticos inusualmente elevada (23%) con la inyección cervical de verde de indocianina<sup>97</sup>. Sin embargo, la tasa de detección exclusiva de ganglios centinela paraaórticos en este último estudio fue extremadamente baja (<1%)<sup>97</sup>, inferior a la tasa obtenida mediante la técnica TUMIR (7,4%). Así pues, la alta detección de ganglios centinela paraaórticos en el estudio FIREs -con la muy baja detección exclusiva de los mismos- podría corresponder a un drenaje secundario de los ganglios linfáticos pélvicos, ya que el verde de indocianina es un trazador que migra rápidamente a través de los canales linfáticos, a diferencia de los radiotrazadores que quedan retenidos en los macrófagos de los ganglios centinela.

El bajo porcentaje de ganglios centinela paraaórticos obtenido de forma general mediante las técnicas de inyección cervical no es sorprendente. Estudios previos han señalado que esta técnica de inyección no representa adecuadamente el drenaje endometrial puesto que no refleja el drenaje directo al área paraaórtica<sup>67,114</sup> por la vía del infundíbulo pélvico. A diferencia del cérvix, el cuerpo uterino tiene dos vías simultáneas de drenaje linfáticos -al área pélvica y al área paraaórtica-<sup>25</sup>. Estas dos vías de drenaje uterino explican la posibilidad de obtener ganglios centinela en el área pélvica y paraaórtica de forma independiente con la técnica TUMIR. Sin embargo, el problema se plantea cuando se obtienen ganglios centinela exclusivamente en el área paraaórtica. Pese a que un pequeño porcentaje de pacientes pueden tener un drenaje linfático uterino exclusivamente al área paraaórtica, en caso de obtener únicamente ganglios centinela paraaórticos, no se puede determinar si se trata de un drenaje linfático directo al área paraaórtica, o bien, si se trata de un segundo escalón linfático después del drenaje a través de los ganglios pélvicos. Así pues, en estos casos se debe realizar una linfadenectomía pélvica bilateral para evitar la no detección de metástasis en los ganglios linfáticos pélvicos, cuyo centinela podría no haber sido detectado debido a un bloqueo tumoral pélvico.

Por otro lado, las nuevas guías europeas proponen la realización de la biopsia selectiva del ganglio centinela mediante la inyección cervical de verde de indocianina en pacientes con cáncer de endometrio de riesgo intermedio y alto, como alternativa a la linfadenectomía sistemática pélvica y paraaórtica<sup>18</sup>, ya que algunos estudios sugieren que añadir la linfadenectomía a la biopsia selectiva del ganglio centinela no mejora la supervivencia de las pacientes<sup>114,152</sup>. Sin embargo, la tasa de detección de ganglios centinela paraaórticos,

generalmente baja después de la inyección cervical, no permite obtener información del estado ganglionar paraaórtico. Además, según las guías clínicas europeas, en caso de afectación ganglionar pélvica, debe valorarse una segunda cirugía de re-estadificación ganglionar paraaórtica, ya que el estado ganglionar paraaórtico puede modificar el tratamiento adyuvante. Esta cirugía de re-estadificación presenta una morbilidad asociada no solo a la linfadenectomía paraaórtica en sí, sino al riesgo operatorio de una segunda intervención con una mayor tasa de complicaciones<sup>153</sup>. El método TUMIR permitiría no solo evitar la morbilidad asociada a la linfadenectomía paraaórtica en casi la mitad de las pacientes en las que se obtuvieran ganglios centinela, sino que también evitaría los riesgos asociados a una segunda cirugía en pacientes con ganglios pélvicos positivos.

En nuestro estudio, la **tasa de detección bilateral de ganglios centinela** (32%) fue inferior en comparación con los trabajos previos realizados en pacientes con cáncer de endometrio de riesgo intermedio y/o alto mediante la técnica de inyección cervical de trazador (58%-95%)<sup>32,33,103,105,121,142-149</sup>. De hecho, de forma general, la tasa de detección bilateral obtenida mediante técnicas de inyección miometrial es inferior a la obtenida con la técnica cervical<sup>76,150</sup>. Sin embargo, dado que el útero es un órgano central, se espera que presente un drenaje bilateral. Por este motivo, en caso de detectar ganglios centinela de forma unilateral, se debe realizar una linfadenectomía pélvica selectiva del lado contralateral<sup>18,154</sup>. Con el porcentaje de drenaje bilateral obtenido con la técnica TUMIR, una proporción no despreciable de pacientes requerirían la realización de una linfadenectomía pélvica unilateral. Hipotéticamente, la combinación de una inyección cervical de radiotrazador con la técnica TUMIR podría aumentar la tasa de detección pélvica bilateral a través de los canales linfáticos del parametrio. Sin embargo, el posible beneficio de este doble abordaje excede los objetivos del presente trabajo.



**Figura 16.** Diagrama de Venn reflejando la localización de los ganglios centinela obtenidos mediante la técnica TUMIR

A parte de la técnica TUMIR, se han propuesto **otras técnicas de inyección miometrial**, que se han desarrollado y evaluado con el objetivo de mejorar la representación del drenaje linfático uterino en pacientes con cáncer de endometrio. La técnica **subserosa-miometrial** ha mostrado tasas de detección global y bilateral inferiores a las obtenidas mediante la inyección cervical<sup>67,89,91,106-111</sup>, pero con tasas de detección paraaórtica significativamente superiores<sup>67,76,91,107,110,111</sup>. Sin embargo, esta técnica no ha sido validada en pacientes con cáncer de endometrio de riesgo intermedio y/o alto. Farghali y cols. evaluaron la inyección subserosa de colorante azul en 93 pacientes con cáncer de endometrio de alto riesgo y obtuvieron una tasa de detección global y bilateral del 73% y 56%, respectivamente, pero sin detectar ganglios centinela en el área paraaórtica. Valha y cols. evaluaron la misma inyección en 18 pacientes con cáncer de endometrio de riesgo intermedio o alto, obteniendo una tasa de detección global del 89% pero en su trabajo no reportan la tasa de detección de ganglios centinela paraaórticos. Ambos estudios hallaron una alta sensibilidad de los ganglios centinela (del 94% y 100%, respectivamente<sup>150,151</sup>) para detectar metástasis ganglionares. En comparación con la técnica subserosa-miometrial, el método TUMIR ofrece una mejor representación del drenaje linfático en pacientes con cáncer de endometrio de riesgo intermedio o alto, ya que ofrece una mayor tasa de detección de ganglios centinela paraaórticos.

La técnica **histeroscópica** también tiene como objetivo aumentar la tasa de detección de ganglios centinela paraaórticos. Un estudio reciente reportó una tasa de detección de ganglios centinela paraaórticos después de la inyección histeroscópica de radiotrazador o de verde de indocianina similar a la tasa descrita en nuestro estudio (50% vs. 46%, respectivamente)<sup>114</sup>. Un ensayo clínico aleatorizado comparando las técnicas de inyección cervical e histeroscópica demostró una mejor identificación de ganglios centinela pélvicos después de la inyección cervical y una tasa de detección de ganglios centinela paraaórticos más alta con la inyección histeroscópica. No obstante, la diferencia en la detección de ganglios centinela paraaórticos entre los dos grupos no fue estadísticamente significativa<sup>155</sup>. Además, la técnica de inyección histeroscópica no ha sido evaluada específicamente en pacientes con cáncer de endometrio de riesgo intermedio y alto. Por otro lado, la inyección de radiotrazador por histeroscopia se realiza sin anestesia local o general, y puede ser molesta para la paciente<sup>114</sup>. Inicialmente, la inyección de radiotrazador mediante el método TUMIR se realizaba después de la aplicación de anestesia local, y las pacientes describieron de mediana un dolor moderado en la escala visual durante la inyección. Sin embargo, actualmente se realiza sin ningún tipo de anestesia sin que se haya recogido una peor tolerancia por parte de las pacientes.

Las técnicas de **inyección dual** combinan la inyección cervical con una inyección miometrial que puede ser fúndica-transcervical o cornual. Estas técnicas duales han mostrado

una alta tasa de detección paraaórtica (60%-86%) y una tasa de detección pélvica de entre el 60% y el 94%<sup>156,157</sup>. Una opción interesante podría ser la combinación de la inyección cervical con la técnica TUMIR para aumentar la tasa de detección pélvica bilateral, manteniendo la alta tasa de detección de ganglios centinela paraaórticos proporcionada por la técnica TUMIR. Sin embargo, este objetivo no ha sido evaluado en el presente trabajo. Hoy en día, las técnicas duales no han sido todavía validadas específicamente en el subgrupo de pacientes con cáncer de endometrio de riesgo intermedio y alto.

Respecto a la **capacidad diagnóstica de los ganglios centinela** obtenidos mediante la técnica TUMIR, la sensibilidad y el valor predictivo negativo para la detección de metástasis ganglionares en pacientes con cáncer de endometrio de riesgo intermedio y alto fueron del 87,5% y del 97,0%, respectivamente. Estos valores se incrementaron con la aplicación del algoritmo del ganglio centinela del *Memorial Sloan-Kettering Cancer Center (MSKCC)*<sup>\*</sup>, permitiendo que la sensibilidad alcance el 93,8%. Nuestros resultados son concordantes con la mayoría de estudios previos (realizados en pacientes con cáncer de endometrio de riesgo intermedio y alto mediante las técnicas de inyección cervical o subserosa) que han reportado sensibilidades para la detección de metástasis ganglionares de entre el 85% y el 100%<sup>32,33,121,142,143,146-151</sup>. Ahora bien, otros estudios realizados específicamente en pacientes de alto riesgo muestran sensibilidades por debajo del 80% después de la inyección cervical de trazador<sup>103,105,142,144,145</sup>. El valor predictivo negativo del algoritmo del ganglio centinela del MSKCC con la técnica TUMIR fue del 98,5%, siendo similar a los valores reportados por la mayoría de trabajos previos<sup>32,33,121,142,146,147,149-151</sup>. La Tabla 7 muestra los valores de sensibilidad del ganglio centinela descritos en los estudios más recientes realizados en pacientes con cáncer de endometrio de riesgo intermedio y/o alto.

La presencia de metástasis ganglionares paraaórticas conlleva un peor pronóstico que las metástasis ganglionares limitadas al área pélvica<sup>158</sup>, además de tener una importante implicación en la planificación del tratamiento adyuvante. Las mujeres con cáncer de endometrio y afectación ganglionar paraaórtica reciben una radioterapia extendida al área aórtica<sup>18</sup>. Por este motivo es esencial la valoración del estado ganglionar paraaórtico.

---

\* El algoritmo del ganglio centinela del MSKCC para el cáncer de endometrio incluye la disección de todos los ganglios centinela detectados y la evaluación de estos mediante ultraestadificación, la resección de cualquier ganglio macroscópicamente sospechoso independientemente del mapa linfático y la realización de una linfadenectomía pélvica selectiva en caso de detección unilateral del ganglio centinela.



Respecto a la **capacidad diagnóstica de los ganglios centinela paraaórticos** obtenidos mediante la técnica TUMIR, la sensibilidad y el valor predictivo negativo para detectar afectación paraaórtica fueron del 83,3% y del 96,9%, respectivamente. Los ganglios centinela paraaórticos obtenidos mediante el método TUMIR ofrecen una información fiable del estado ganglionar en esta área. Hasta donde llega nuestro conocimiento, nuestro estudio es el primero en evaluar la capacidad diagnóstica de los ganglios centinela paraaórticos de forma específica.

Las guías recientemente actualizadas de cáncer de endometrio<sup>18</sup> proponen la realización de una linfadenectomía paraaórtica en caso de encontrar metástasis en los ganglios centinela pélvicos obtenidos mediante la inyección cervical de trazador. Como se mencionó anteriormente, este procedimiento no solo conlleva la morbilidad asociada a la linfadenectomía, sino también los riesgos quirúrgicos de una segunda intervención en caso de realizar el estudio anatomopatológico de forma diferida. Con el método TUMIR, todas aquellas pacientes con ganglios centinela paraaórticos (más del 45% de las pacientes con detección exitosa) podrían evitarse esta segunda cirugía, dados los altos valores de sensibilidad y valor predictivo negativo de esta técnica.

En nuestro estudio, la **ultraestadificación** de los ganglios centinela permitió aumentar la sensibilidad de la técnica empleada, incrementándose en un 37,5% para la sensibilidad global y en un 16,6% para la sensibilidad de los ganglios centinela paraaórticos. De forma similar, otros estudios han mostrado un aumento significativo de la sensibilidad del ganglio centinela para detectar metástasis ganglionares respecto a la linfadenectomía<sup>69-72,145,159,160</sup>. El aumento de sensibilidad ofrecido por la técnica de ultraestadificación es principalmente debido al aumento de detección de metástasis ganglionares de bajo volumen (micrometástasis y células tumorales aisladas)<sup>70</sup>. Según las recomendaciones europeas más recientes<sup>18</sup>, la presencia de micrometástasis se ha asociado a un peor pronóstico, particularmente en pacientes que no reciben tratamiento adyuvante. Por el contrario, el pronóstico de las células tumorales aisladas es considerado como incierto<sup>18</sup>. Sin embargo, algunos estudios reportan que tanto las micrometástasis como las células tumorales aisladas aumentan el riesgo de recurrencia en comparación con pacientes con cáncer de endometrio sin afectación ganglionar<sup>161</sup>. Así, la ultraestadificación es una herramienta fundamental para detectar las metástasis de bajo volumen ya que aporta una valiosa información pronóstica.

El principal **punto fuerte** de los estudios que conforman la presente tesis es su diseño prospectivo, incluyendo una amplia y homogénea cohorte de pacientes con cáncer de endometrio de riesgo preoperatorio intermedio y alto. Por otro lado, el manejo de todas las

pacientes incluidas en nuestros estudios también fue homogéneo, ya que todas ellas recibieron una estadificación ganglionar completa mediante una linfadenectomía pélvica bilateral y paraaórtica hasta el nivel de la vena renal izquierda. Esto es de vital importancia puesto que en la mayoría de estudios previos que evalúan la técnica de detección del ganglio centinela mediante la inyección cervical en pacientes con cáncer de endometrio de alto riesgo, la linfadenectomía paraaórtica no se realiza de forma sistemática, sino en función de la apreciación del cirujano<sup>33,105,143</sup>. Así pues, es posible que en estos estudios previos haya pacientes con afectación paraaórtica exclusiva que no hayan sido identificadas debido a la ausencia de linfadenectomía paraaórtica y en las cuales los ganglios centinela pélvicos hayan sido negativos y considerados representativos del estado ganglionar global. Hasta donde llega nuestro conocimiento, nuestro primer estudio es el primer trabajo que evalúa los factores que podrían influir en el éxito del drenaje preoperatorio del ganglio centinela con una inyección miometrial de trazador -en este caso con la técnica TUMIR- en el subgrupo de pacientes con mayor riesgo de invasión ganglionar. Finalmente, en nuestro segundo estudio, no solo evaluamos la capacidad diagnóstica global de los ganglios centinela para detectar metástasis ganglionares, sino también la capacidad diagnóstica de los ganglios centinela paraaórticos para detectar enfermedad paraaórtica. Hasta donde sabemos, no hay otros estudios que evalúen específicamente la capacidad diagnóstica de los ganglios centinela en esta localización.

Nuestros estudios también presentan ciertas **limitaciones**. Una limitación importante es el diseño unicéntrico del estudio, lo que no le confiere validez externa ni permite evaluar su reproducibilidad en otros escenarios. Sin embargo, es el diseño unicéntrico el que asegura la homogeneidad de nuestra cohorte, así como del manejo de las pacientes y del procesamiento de los ganglios linfáticos, incrementando así la validez interna. Además, en nuestro trabajo se utilizó la inyección única de radiotrazador, lo que puede haber conllevado una menor tasa de detección en comparación con la inyección dual de trazador. Sin embargo, nos ha permitido evaluar el rendimiento del radiotrazador de forma exclusiva en el marco de la técnica TUMIR.

A la luz de los resultados de nuestro estudio, el método TUMIR podría ser una técnica adecuada para la detección del ganglio centinela en pacientes con cáncer de endometrio de riesgo intermedio o alto. Hemos estudiado algunos de los factores que pueden influenciar la tasa de detección preoperatoria de ganglios centinela. Así como la edad avanzada o el tamaño tumoral son factores no modificables que influyen negativamente en la detección preoperatoria, el volumen de radiotrazador inyectado es un factor modulable. Por este motivo, entre las **posibles aplicaciones clínicas** de nuestros resultados, recomendamos la inyección de

un alto volumen de radiotrazador (superior a 4 ml) en pacientes en las que se realice la técnica TUMIR.

Por otro lado, dentro de las **perspectivas de futuro** y con el objetivo de incrementar la tasa de drenaje pélvico bilateral, sería interesante evaluar en futuros estudios la inyección dual cervical y TUMIR, así como el uso de trazadores híbridos que contengan radiotrazador y verde de indocianina. Idealmente, sería necesario realizar un estudio prospectivo multicéntrico incluyendo un amplio número de pacientes que permitiera evaluar la reproducibilidad de la técnica TUMIR.



## CONCLUSIONES

---



## CONCLUSIONES

---

1. La **tasa de detección preoperatoria** del ganglio centinela mediante la técnica TUMIR en pacientes con cáncer de endometrio de riesgo intermedio y alto es del **70,7%**.
2. La **curva de aprendizaje** de un ecografista ginecológico para realizar la técnica TUMIR de forma óptima es de **25 procedimientos**.
3. En pacientes con cáncer de endometrio de riesgo intermedio y alto, una **edad superior a 75 años**, un **tamaño tumoral por encima de 2 cm** y una **inyección de bajo volumen** de radiotrazador están asociados a una **menor tasa de detección preoperatoria** del ganglio centinela mediante la técnica TUMIR.
4. La **tasa de detección intraoperatoria global** del ganglio centinela mediante la técnica TUMIR en pacientes con cáncer de endometrio de riesgo intermedio y alto es del **79,4%**.
5. Entre las pacientes con detección intraoperatoria de uno o más ganglios centinela mediante la técnica TUMIR, la **tasa de detección de ganglios centinela pélvicos bilaterales** es del **32,0%**.
6. Entre las pacientes con detección intraoperatoria de uno o más ganglios centinela mediante la técnica TUMIR, la **tasa de detección paraaórtica** es del **45,7%**.
7. La **técnica TUMIR** tiene una **elevada capacidad diagnóstica** para detectar metástasis ganglionares en pacientes con cáncer de endometrio de riesgo intermedio y alto, con una **sensibilidad** y un **valor predictivo negativo** de los **ganglios centinela** del **87,5%** y del **97,0%**, respectivamente.
8. La **sensibilidad** y el **valor predictivo negativo** de los **ganglios centinela paraaórticos** detectados mediante la técnica TUMIR para la detección de metástasis ganglionares paraaórticas es del **83,3%** y del **96,9%**, respectivamente.





---

# BIBLIOGRAFÍA



## BIBLIOGRAFÍA

---

1. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2020. *CA Cancer J Clin.* 2020;70(1):7-30.
2. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2018;68(6):394-424.
3. Lewin SN, Herzog TJ, Barrena Medel NI, Deutsch I, Burke WM, Sun S, et al. Comparative Performance of the 2009 International Federation of Gynecology and Obstetrics' Staging System for Uterine Corpus Cancer. *Obstet Gynecol.* 2011;117(5):1226.
4. Chen L-M, Berek JS. Endometrial carcinoma: Clinical features, diagnosis, prognosis, and screening. In: *UpToDate* 2020:1-19.
5. Creasman W, Odicino F, Maisonneuve P, Quinn M, Beller U, Benedet J, et al. Carcinoma of the Corpus Uteri. *Int J Gynecol Obstet.* 2006;95(4):S105-S143.
6. Smith RA, von Eschenbach AC, Wender R, Levin B, Byers T, Rothenberger D, et al. American Cancer Society Guidelines for the Early Detection of Cancer: Update of Early Detection Guidelines for Prostate, Colorectal, and Endometrial Cancers: ALSO: Update 2001--Testing for Early Lung Cancer Detection. *CA Cancer J Clin.* 2001;51(1):38-75.
7. Setiawan VW, Yang HP, Pike MC, McCann SE, Yu H, Xiang Y-B, et al. Type I and II Endometrial Cancers: Have They Different Risk Factors? *J Clin Oncol.* 2013;31(20):2607-2618.
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.* 2016;26(1):2-30.
9. Clarke MA, Long BJ, Del Mar Morillo A, Arbyn M, Bakkum-Gamez JN, Wentzensen N. Association of Endometrial Cancer Risk With Postmenopausal Bleeding in Women. *JAMA Intern Med.* 2018;178(9):1210.
10. Epstein E, Blomqvist L. Imaging in endometrial cancer. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2014;28(5):721-739.
11. Torres ML, Weaver AL, Kumar S, Uccella S, Famuyide AO, Cliby WA, et al. Risk Factors for Developing Endometrial Cancer After Benign Endometrial Sampling. *Obstet Gynecol.* 2012;120(5):998-1004.
12. WHO Classification of Tumours. *Female Genital Organ Tumours, International Agency for Research on Cancer IARC.* 5th edition; 2020.
13. Antonsen SL, Høgdaal E, Christensen IJ, Lydolph M, Tabor A, Loft Jakobsen A, et al. HE4 and

- CA125 levels in the preoperative assessment of endometrial cancer patients: a prospective multicenter study (ENDOMET). *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2013;92(11):1313-1322.
14. Yildiz A, Yetimalar H, Kasap B, Aydin C, Tatar S, Soylu F, et al. Preoperative serum CA 125 level in the prediction of the stage of disease in endometrial carcinoma. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2012;164(2):191-195.
  15. Mutz-Dehbalaie I, Egle D, Fessler S, Hubalek M, Fiegl H, Marth C, et al. HE4 is an independent prognostic marker in endometrial cancer patients. *Gynecol Oncol.* 2012;126(2):186-191.
  16. Mutch DG. The new FIGO staging system for cancers of the vulva, cervix, endometrium and sarcomas. *Gynecol Oncol.* 2009;115:325-328.
  17. Querleu D, Darai E, Lecuru F, Rafii A, Chereau E, Collinet P, et al. Prise en charge primaire des cancers de l'endomètre: recommandations SFOG-CNGOF. *Gynecol Obstet Fertil Senol.* 2017;45(12):715-725.
  18. 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.
  19. 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):5331-5336.
  20. Zullo F, Falbo A, Palomba S. Safety of laparoscopy vs laparotomy in the surgical staging of endometrial cancer: A systematic review and metaanalysis of randomized controlled trials. *Am J Obstet Gynecol.* 2012;207(2):94-100.
  21. Walker JL, Piedmonte MR, Spirtos NM, Eisenkop SM, Schlaerth JB, Mannel RS, et al. Recurrence and survival after random assignment to laparoscopy versus laparotomy for comprehensive surgical staging of uterine cancer: Gynecologic Oncology Group LAP2 study. *J Clin Oncol.* 2012;30(7):695-700.
  22. Palomba S, Falbo A, Mocchiari R, Russo T, Zullo F. Laparoscopic treatment for endometrial cancer: A meta-analysis of randomized controlled trials (RCTs). *Gynecol Oncol.* 2009;112(2):415-421.
  23. Palomba S, Falbo A, Russo T, Zullo F. Updating of a recent meta-analysis of randomized controlled trials to assess the safety and the efficacy of the laparoscopic surgery for treating early stage endometrial cancer. *Gynecol Oncol.* 2009;114(1):135-136.
  24. Shen M-Y, Huang I-P, Chen W-S, Chang J-T, Lin J-K. Influence of pneumoperitoneum on tumor growth and pattern of intra-abdominal tumor spreading: in vivo study of a murine model. *Hepatogastroenterology.* 2008;55(84):947-951.
  25. Lécuru F, Neji K, Robin F, Darles C, de Bièvre P, Taurelle R. Lymphatic drainage of the uterus.

- Preliminary results of an experimental study. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)*. 1997;26(4):418-423.
26. Barakat RR, Lev G, Hummer AJ, Sonoda Y, Chi DS, Alektiar KM, et al. Twelve-year experience in the management of endometrial cancer: A change in surgical and postoperative radiation approaches. *Gynecol Oncol*. 2007;105(1):150-156.
  27. Creasman WT, Morrow CP, Bundy BN, Homesley HD, Graham JE, Heller PB. Surgical Pathologic Spread Patterns of Endometrial Cancer. *Cancer*. 1987;60:2035-2041.
  28. Altman AD, Ferguson SE, Atenafu EG, Köbel M, Mcalpine JN, Panzarella T, et al. Canadian high risk endometrial cancer (CHREC) consortium: Analyzing the clinical behavior of high risk endometrial cancers. *Gynecol Oncol*. 2015;139:268-274.
  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*. 2008;109(1):11-18.
  30. Kim CH, Khoury-Collado F, Barber EL, Soslow RA, Makker V, Leitao MM, et al. Sentinel lymph node mapping with pathologic ultrastaging: A valuable tool for assessing nodal metastasis in low-grade endometrial cancer with superficial myoinvasion. *Gynecol Oncol*. 2013;131(3):714-719.
  31. Altay A, Toptas T, Dogan S, Simsek T, Pestereli E. Analysis of Metastatic Regional Lymph Node Locations and Predictors of Para-aortic Lymph Node Involvement in Endometrial Cancer Patients at Risk for Lymphatic Dissemination. *Int J Gynecol Cancer*. 2015;25(4):657-664.
  32. 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):234-239.
  33. Touhami O, Grégoire J, Renaud MC, Sebastianelli A, Plante M. Performance of sentinel lymph node (SLN) mapping in high-risk endometrial cancer. *Gynecol Oncol*. 2017;147(3):549-553.
  34. Barlin JN, Zhou Q, St. Clair CM, Iasonos A, Soslow RA, Alektiar KM, et al. Classification and regression tree (CART) analysis of endometrial carcinoma: Seeing the forest for the trees. *Gynecol Oncol*. 2013;130(3):452-456.
  35. Abu-Rustum NR, Iasonos A, Zhou Q, Oke E, Soslow RA, Alektiar KM, et al. Is there a therapeutic impact to regional lymphadenectomy in the surgical treatment of endometrial carcinoma? *Am J Obstet Gynecol*. 2008;198(4).
  36. Secord AA, Geller MA, Broadwater G, Holloway R, Shuler K, Dao NY, et al. A multicenter evaluation of adjuvant therapy in women with optimally resected stage IIIC endometrial cancer. *Gynecol Oncol*. 2013;128(1):65-70.

37. Klopp AH, Jhingran A, Ramondetta L, Lu K, Gershenson DM, Eifel PJ. Node-positive adenocarcinoma of the endometrium: Outcome and patterns of recurrence with and without external beam irradiation. *Gynecol Oncol.* 2009;115(1):6-11.
38. de Boer SM, Powell ME, Mileschkin 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):295-309.
39. Togami S, Kawamura T, Fukuda M, Yanazume S, Kamio M, Kobayashi H. Learning curve and surgical outcomes for laparoscopic surgery, including pelvic lymphadenectomy, for early stage endometrial cancer. *Jpn J Clin Oncol.* 2019;49(6):521-524.
40. Boulay E, Gałczyński K, Canis M, Bourdel N. Laparoscopic pelvic lymphadenectomy in 10 steps – let’s make it easier! *Gynecol Oncol.* 2017;145(1):217-218.
41. Querleu D, Dargent D, Ansquer Y, Leblanc E, Narducci F. Extraperitoneal endosurgical aortic and common iliac dissection in the staging of bulky or advanced cervical carcinomas. *Cancer.* 2000;88(8):1883-1891.
42. Prodromidou A, Machairas N, Spartalis E, Kostakis ID, Iavazzo C, Moris D, et al. Transperitoneal Versus Extraperitoneal Laparoscopic Lymphadenectomy for Gynecological Malignancies: A Systematic Review and Meta-analysis. *Anticancer Res.* 2018;38(8):4677-4681.
43. Cohn DE. Endometrial carcinoma: Staging and surgical treatment. In: *UpToDate.* ; 2020:1-29.
44. Dowdy SC, Aletti G, Cliby WA, Podratz KC, Mariani A. Extra-peritoneal laparoscopic para-aortic lymphadenectomy — a prospective cohort study of 293 patients with endometrial cancer. *Gynecol Oncol.* 2008;111(3):418-424.
45. 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.* 2014;132(2):366-371.
46. Kilgore LC, Partridge EE, Alvarez RD, Austin JM, Shingleton HM, Noojin F, et al. Adenocarcinoma of the endometrium: survival comparisons of patients with and without pelvic node sampling. *Gynecol Oncol.* 1995;56(1):29-33.
47. 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(9721):1165-1172.
48. 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):1707-1716.
49. ASTEC study group, Kitchener H, Swart A, Qian W, Amos C, Parmar MKB. Efficacy of systematic pelvic lymphadenectomy in endometrial cancer (MRC ASTEC Trial): a randomized study. *Lancet.* 2009;373:125-136.
  50. Agar N, Philippe A-C, Bourdel N, Rabischong B, Canis M, Le Bouedec G, et al. Les lymphadénectomies dans le cancer de l'endomètre, bilan après 4 ans de pratique, doit-on poursuivre ? *Bull Cancer.* 2015;102(5):428-435.
  51. Orr J, Holloway R, Orr P, Holimon J. Surgical staging of uterine cancer: an analysis of perioperative morbidity. *Gynecol Oncol.* 1991;42(3):209-216.
  52. Volpi L, Sozzi G, Capozzi VA, Ricco' M, Merisio C, Di Serio M, et al. Long term complications following pelvic and para-aortic lymphadenectomy for endometrial cancer, incidence and potential risk factors: a single institution experience. *Int J Gynecol Cancer.* 2019;29(2):312-319.
  53. Todo Y, Yamamoto R, Minobe S, Suzuki Y, Takeshi U, Nakatani M, et al. Risk factors for postoperative lower-extremity lymphedema in endometrial cancer survivors who had treatment including lymphadenectomy. *Gynecol Oncol.* 2010;119(1):60-64.
  54. Lindqvist E, Wedin M, Fredrikson M, Kjølhede P. Lymphedema after treatment for endometrial cancer – A review of prevalence and risk factors. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2017;211:112-121.
  55. Abu-Rustum NR, Alektiar K, Iasonos A, Lev G, Sonoda Y, Aghajanian C, et al. The incidence of symptomatic lower-extremity lymphedema following treatment of uterine corpus malignancies: A 12-year experience at Memorial Sloan-Kettering Cancer Center. *Gynecol Oncol.* 2006;103(2):714-718.
  56. Bromham N, Schmidt-Hansen M, Astin M, Hasler E, Reed MW. Axillary treatment for operable primary breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017;2017(1).
  57. Gould EA, Winship T, Philbin PH, Kerr HH. Observations on a "sentinel node" in cancer of the parotid. *Cancer.* 1960;13(1):77-78.
  58. Cabanas R. An approach for the treatment of penile carcinoma. *Cancer.* 1977;39:456-466.
  59. Morton D, Wen D, Wong J, Economou J, Cagle L, Storm F, et al. Technical details of intraoperative lymphatic mapping for early stage melanoma. *Arch Surg.* 1992;127:392-399.
  60. Angeles C V, Kang R, Shirai K, Wong SL. Meta-analysis of completion lymph node dissection in sentinel lymph node-positive melanoma. *Br J Surg.* 2019;106(6):672-681.
  61. Giuliano AE, Ballman K V, McCall L, Beitsch PD, Brennan MB, Kelemen PR, et al. Effect of Axillary Dissection vs No Axillary Dissection on 10-Year Overall Survival Among Women With Invasive Breast Cancer and Sentinel Node Metastasis. *JAMA.* 2017;318(10):918.
  62. Oonk MH, van Hemel BM, Hollema H, Sluiter WJ, van der Zee AG, van der Velden J, et al.

- Size of sentinel-node metastasis and chances of non-sentinel-node involvement and survival in early stage vulvar cancer: results from GROINSS-V, a multicentre observational study. *Lancet Oncol.* 2010;11(11):646-652.
63. Sadeghi R, Gholami H, Zakavi SR, Reza V, Kakhki D, Tabasi KT, et al. Accuracy of Sentinel Lymph Node Biopsy for Inguinal Lymph Node Staging of Penile Squamous Cell Carcinoma : Systematic Review and Meta-Analysis of the Literature. *JURO.* 2012;187(1):25-31.
  64. Giammarile F, Schilling C, Gnanasegaran G, Bal C, Oyen WJG, Rubello D, et al. The EANM practical guidelines for sentinel lymph node localisation in oral cavity squamous cell carcinoma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2019;46(3):623-637.
  65. van der Poel HG, Wit EM, Acar C, van den Berg NS, van Leeuwen FWB, Valdes Olmos RA, et al. Sentinel node biopsy for prostate cancer: report from a consensus panel meeting. *BJU Int.* 2017;120(2):204-211.
  66. Favre G, Guani B, Balaya V, Magaud L, Lecuru F, Mathevet P. Sentinel Lymph-Node Biopsy in Early-Stage Cervical Cancer: The 4-Year Follow-Up Results of the Senticol 2 Trial. *Front Oncol.* 2021;10(February):1-7.
  67. 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;62:169-173.
  68. Leitao MM, Zhou QC, Gomez-Hidalgo NR, Iasonos A, Baser R, Mezzancello M, et al. Patient-reported outcomes after surgery for endometrial carcinoma: Prevalence of lower-extremity lymphedema after sentinel lymph node mapping versus lymphadenectomy. *Gynecol Oncol.* 2020;156(1):147-153.
  69. 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):469-476.
  70. Kim CH, Soslow RA, Park KJ, Barber EL, Khoury-Collado F, Barlin JN, et al. Pathologic ultrastaging improves micrometastasis detection in sentinel lymph nodes during endometrial cancer staging. *Int J Gynecol Cancer.* 2013;23(5):964-970.
  71. Holloway RW, Gupta S, Stavitzki NM, Zhu X, Takimoto EL, Gubbi A, et al. Sentinel lymph node mapping with staging lymphadenectomy for patients with endometrial cancer increases the detection of metastasis. *Gynecol Oncol.* 2016;141(2):206-210.
  72. Raimond E, Ballester M, Hudry D, Bendifallah S, Daraï E, Graesslin O, et al. Impact of sentinel lymph node biopsy on the therapeutic management of early-stage endometrial cancer: Results of a retrospective multicenter study. *Gynecol Oncol.* 2014;133(3):506-511.
  73. 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*. 2019;154(1):60-64.
74. Backes FJ, Cohen D, Salani R, Cohn DE, O'Malley DM, Fanning E, et al. Prospective clinical trial of robotic sentinel lymph node assessment with isosulfane blue (ISB) and indocyanine green (ICG) in endometrial cancer and the impact of ultrastaging (NCT01818739). *Gynecol Oncol*. 2019;153(3):496-499.
  75. How J, Gotlieb WH, Press JZ, Abitbol J, Pelmus M, Ferenczy A, et al. Comparing indocyanine green, technetium, and blue dye for sentinel lymph node mapping in endometrial cancer. *Gynecol Oncol*. 2015;137(3):436-442.
  76. Holloway RW, Abu-Rustum NR, Backes FJ, Boggess JF, Gotlieb WH, Jeffrey Lowery W, et al. Sentinel lymph node mapping and staging in endometrial cancer: A Society of Gynecologic Oncology literature review with consensus recommendations. *Gynecol Oncol*. 2017;146(2):405-415.
  77. Thevarajah S, Huston TL, Simmons RM. A comparison of the adverse reactions associated with isosulfan blue versus methylene blue dye in sentinel lymph node biopsy for breast cancer. 2005;189:236-239.
  78. Perissinotti A, Paredes P, Vidal-Sicart S, Torné A, Albela S, Navales I, et al. Use of SPECT/CT for improved sentinel lymph node localization in endometrial cancer. *Gynecol Oncol*. 2013;129(1):42-48.
  79. Pandit-Taskar N, Gemignani ML, Lyall A, Larson SM, Barakat RR, Abu Rustum NR. Single photon emission computed tomography SPECT-CT improves sentinel node detection and localization in cervical and uterine malignancy. *Gynecol Oncol*. 2010;117(1):59-64.
  80. Rob L, Strnad P, Robova H, Charvat M, Pluta M, Schlegerova D, et al. Study of lymphatic mapping and sentinel node identification in early stage cervical cancer. 2005;98:281-288.
  81. Vidal-Sicart S, Seva A, Campos F, Sánchez N, Alonso I, Pahisa J, et al. Clinical use of an opto-nuclear probe for hybrid sentinel node biopsy guidance: first results. *Int J Comput Assist Radiol Surg*. 2019;14(2):409-416.
  82. Rozenholc A, Samouelian V, Warkus T, Gauthier P, Provencher D, Sauthier P, et al. Green versus blue: Randomized controlled trial comparing indocyanine green with methylene blue for sentinel lymph node detection in endometrial cancer. *Gynecol Oncol*. 2019;153(3):500-504.
  83. 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;19(10):1394-1403.
  84. Tanner EJ, Sinno AK, Stone RL, Levinson KL, Long KC, Fader AN. Factors associated with successful bilateral sentinel lymph node mapping in endometrial cancer. *Gynecol Oncol*.

- 2015;138(3):542-547.
85. Cabrera S, Bebia V, Franco-Camps S, Forcada C, Villasboas-Rosciolesi D, Navales I, et al. Technetium-99m-indocyanine green versus technetium-99m-methylene blue for sentinel lymph node biopsy in early-stage endometrial cancer. *Int J Gynecol Cancer*. 2020;30(3):311-317.
  86. 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*. 2019;29(3):513-517.
  87. Abu-Rustum NR. Sentinel lymph node mapping for endometrial cancer: a modern approach to surgical staging. *J Natl Compr Canc Netw*. 2014;12(2):288-297.
  88. Ballester M, Dubernard G, Rouzier R, Barranger E, Darai E. Use of the Sentinel Node Procedure to Stage Endometrial Cancer. *Ann Surg Oncol*. 2008;15:1523-1529.
  89. Niikura H, Kaiho-Sakuma M, Tokunaga H, Toyoshima M, Utsunomiya H, Nagase S, et al. Tracer injection sites and combinations for sentinel lymph node detection in patients with endometrial cancer. *Gynecol Oncol*. 2013;131(2):299-303.
  90. 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*. 2017;24(7):1972-1979.
  91. Sawicki S, Lass P, Wydra D. Sentinel Lymph Node Biopsy in Endometrial Cancer—Comparison of 2 Detection Methods. *Int J Gynecol Cancer*. 2015;25(6):1044-1050.
  92. How J, Lau S, Press J, Ferenczy A, Pelmus M, Stern J, et al. Accuracy of sentinel lymph node detection following intra-operative cervical injection for endometrial cancer: A prospective study. *Gynecol Oncol*. 2012;127(2):332-337.
  93. 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 99mTc Combined With Methylene Blue Cervical Injection for Endometrial Cancer Surgical Management A Prospective Study. *Int J Gynecol Cancer*. 2014;24(6):1048-1053.
  94. 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(1):41-45.
  95. Jewell EL, Huang JJ, Abu-Rustum NR, Gardner GJ, Brown CL, Sonoda Y, et al. Detection of sentinel lymph nodes in minimally invasive surgery using indocyanine green and near-infrared fluorescence imaging for uterine and cervical malignancies. *Gynecol Oncol*. 2014;133(2):274-277.
  96. Plante M, Touhami O, Trinh XB, Renaud MC, Sebastianelli A, Grondin K, et al. Sentinel node mapping with indocyanine green and endoscopic near-infrared fluorescence imaging in

- endometrial cancer. A pilot study and review of the literature. *Gynecol Oncol*. 2015;137(3):443-447.
97. Rossi EC, Kowalski LD, Scalici J, Cantrell L, Schuler K, Hanna RK, et al. A comparison of sentinel lymph node biopsy to lymphadenectomy for endometrial cancer staging (FIRES trial): a multicentre, prospective, cohort study. *Lancet Oncol*. 2017;18(3):384-392.
  98. 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;134(2):287-292.
  99. Vidal F, Leguevaque P, Motton S, Delotte J, Ferron G, Querleu D, et al. Evaluation of the Sentinel Lymph Node Algorithm With Blue Dye Labeling for Early-Stage Endometrial Cancer in a Multicentric Setting. *Int J Gynecol Cancer*. 2013;23(7):1237-1243.
  100. Bats AS, 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;20(2):413-422.
  101. Desai PH, Hughes P, Tobias DH, Tchabo N, Heller PB, Dise C, et al. Accuracy of robotic sentinel lymph node detection (RSLND) for patients with endometrial cancer (EC). *Gynecol Oncol*. 2014;135(2):196-200.
  102. 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*. 2014;134(2):281-286.
  103. Ye L, Li S, Lu W, He Q, Li Y, Li B, et al. A Prospective Study of Sentinel Lymph Node Mapping for Endometrial Cancer: Is It Effective in High-Risk Subtypes? *Oncologist*. 2019;24:e1381-e1387.
  104. 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*. 2012;125(3):531-535.
  105. Ehrisman J, Secord AA, Berchuck A, Lee PS, Di Santo N, Lopez-Acevedo M, et al. Performance of sentinel lymph node biopsy in high-risk endometrial cancer. *Gynecol Oncol Reports*. 2016;17:69-71.
  106. 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*. 2011;123(3):522-527.
  107. Frumovitz M, Bodurka DC, Broaddus RR, Coleman RL, Sood AK, Gershenson DM, et al. Lymphatic mapping and sentinel node biopsy in women with high-risk endometrial cancer. *Gynecol Oncol*. 2007;104(1):100-103.
  108. Robova H, Charvat M, Strnad P, Hrehorcak M, Taborska K, Skapa P, et al. Lymphatic

- mapping in endometrial cancer: comparison of hysteroscopic and subserosal injection and the distribution of sentinel lymph nodes. *Int J Gynecol Cancer*. 2009;19(3):391-394.
109. Li B, Li X, Wu L, Zhang W, Li S, Min C, et al. A pilot study of sentinel lymph nodes identification in patients with endometrial cancer. *Bull Cancer*. 2007;94(1):E1-4.
  110. Lopes LA, Nicolau SM, Baracat FF, Baracat EC, Gonçalves WJ, Santos HV, et al. Sentinel lymph node in endometrial cancer. *Int J Gynecol Cancer*. 2007;17(5):1113-1117.
  111. 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;140(3):400-404.
  112. Delaloye J-F, Pampallona S, Chardonnens E, Fiche M, Lehr H-A, De Grandi P, et al. Intraoperative lymphatic mapping and sentinel node biopsy using hysteroscopy in patients with endometrial cancer. *Gynecol Oncol*. 2007;106(1):89-93.
  113. Perrone AM, Casadio P, Formelli G, Levorato M, Ghi T, Costa S, et al. Cervical and hysteroscopic injection for identification of sentinel lymph node in endometrial cancer. *Gynecol Oncol*. 2008;111(1):62-67.
  114. 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*. 2020;30(3):332-338.
  115. Niikura H, Okamura C, Utsunomiya H, Yoshinaga K, Akahira J, Ito K, et al. Sentinel lymph node detection in patients with endometrial cancer. *Gynecol Oncol*. 2004;92(2):669-674.
  116. 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*. 2017;146(3):525-530.
  117. Favero G, Pfiffer T, Ribeiro A, Carvalho JP, Baracat EC, Mechsner S, et al. Laparoscopic Sentinel Lymph Node Detection After Hysteroscopic Injection of Technetium-99 in Patients With Endometrial Cancer. *Int J Gynecol Cancer*. 2015;25(3):423-430.
  118. Martínez Bravo WR, García Vicente AM, Noriega Álvarez E, González García B, López-de la Manzanara C, Cordero García JM, et al. Fallo del mapeo linfático gammagráfico en el cáncer endometrial. Causas y soluciones. *Rev Esp Med Nucl Imagen Mol*. Published online August 2021.
  119. Sahbai S, Taran F-A, Staebler A, Wallwiener D, la Fougère C, Brucker S, et al. Sentinel lymph node mapping using SPECT/CT and gamma probe in endometrial cancer: an analysis of parameters affecting detection rate. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2017;44(9):1511-1519.
  120. Sozzi G, Fanfani F, Berretta R, Capozzi VA, Uccella S, Buono N, et al. Laparoscopic sentinel node mapping with intracervical indocyanine green injection for endometrial cancer: The

- SENTIFAIL study - A multicentric analysis of predictors of failed mapping. *Int J Gynecol Cancer*. Published online 2020:1-6.
121. Wang T, Hu Y, He Y, Sun P, Guo Z. A retrospective validation study of sentinel lymph node mapping for high-risk endometrial cancer. *Arch Gynecol Obstet*. 2019;299(5):1429-1435.
  122. Ianieri MM, Puppo A, Novelli A, Campolo F, Staniscia T, Di Martino G, et al. Sentinel Lymph Node Biopsy in the Treatment of Endometrial Cancer: Why We Fail? Results of a Prospective Multicenter Study on the Factors Associated with Failure of Node Mapping with Indocyanine Green. *Gynecol Obstet Invest*. 2019;84(4):383-389.
  123. Body N, Grégoire J, Renaud MC, Sebastianelli A, Grondin K, Plante M. Tips and tricks to improve sentinel lymph node mapping with Indocyanin green in endometrial cancer. *Gynecol Oncol*. 2018;150(2):267-273.
  124. Tortorella L, Casarin J, Multinu F, Cappuccio S, McGree ME, Weaver AL, et al. Sentinel lymph node biopsy with cervical injection of indocyanine green in apparent early-stage endometrial cancer: predictors of unsuccessful mapping. *Gynecol Oncol*. 2019;155(1):34-38.
  125. Eitan R, Sabah G, Krissi H, Raban O, Ben-Haroush A, Goldschmit C, et al. Robotic blue-dye sentinel lymph node detection for endometrial cancer - Factors predicting successful mapping. *Eur J Surg Oncol*. 2015;41(12):1659-1663.
  126. Eriksson AGZ, Montovano M, Beavis A, Soslow RA, Zhou Q, Abu-rustum NR, 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(8):2522-2528.
  127. 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):216-220.
  128. 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*. 2013;128(1):88-94.
  129. Kraft O, Havel M. Sentinel lymph nodes and planar scintigraphy and SPECT/CT in various types of tumours. Estimation of some factors influencing detection success. *Nucl Med Rev*. 2013;16(1):17-25.
  130. Bats A-SB, Frati A, Froissart M, Orliaguet I, Querleu D, Zerhoud S, et al. Feasibility and performance of lymphoscintigraphy in sentinel lymph node biopsy for early cervical cancer : results of the prospective multicenter SENTICOL study. *Ann Nucl Med*. 2015;29:63-70.
  131. Aliakbarian M, Memar B, Jangjoo A, Zakavi SR, Reza Dabbagh Kakhki V, Aryana K, et al. Factors influencing the time of sentinel node visualization in breast cancer patients using intradermal injection of the radiotracer. *Am J Surg*. 2011;202(2):199-202.
  132. Pritsivelis C, Garcia Mendonca CA, Pinheiro Pessoa MC, Coelho-Oliveira A, Gutfilen B,

- Barbosa Da Fonseca LM. Failure predictors of the sentinel lymph node in patients with breast cancer using Tc-99m sulfur colloid and periareolar injection. *Q J Nucl Med Mol Imaging*. 2007;51(2):189-193.
133. Taşkın S, Sarı ME, Altın D, Ersöz CC, Gökçe A, Yüksel S, et al. Risk factors for failure of sentinel lymph node mapping using indocyanine green/near-infrared fluorescent imaging in endometrial cancer. *Arch Gynecol Obstet*. 2019;(0123456789).
  134. Wuntakal R, Papadopoulos AJ, Montalto SA, Perovic M, Coutts M, Path M, et al. Location of Sentinel Lymph Node in Cervical Carcinoma and Factors Associated With Unilateral Detection Data Source and Study Population. *Int J Gynecol Cancer*. 2015;25(9):1663-1668.
  135. Conway WC, Faries MB, Nicholl MB, Terando AM, Glass EC, Sim M, et al. Age-Related Lymphatic Dysfunction in Melanoma Patients. *Ann Surg Oncol*. 2009;16:1548-1552.
  136. Vidal-sicart S, Valdés Olmos R. Sentinel Node Mapping for Breast Cancer : Current Situation. *J Oncol*. 2012;361341.
  137. Devaja O, Mehra G, Coutts M, Path M, Montalto PSA, Donaldson J, et al. A Prospective Single-Center Study of Sentinel Lymph Node Detection in Cervical Carcinoma - Is There a Place in Clinical Practice? *Int J Gynecol Cancer*. 2012;22(6):1044-1049.
  138. 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*. 2020;121(4):599-604.
  139. 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? *Gynecol Oncol*. 2009;115(3):453-455.
  140. Young SW, Dahiya N, Patel MD, Abrao MS, Magrina JF, Temkit M, et al. Initial Accuracy of and Learning Curve for Transvaginal Ultrasound with Bowel Preparation for Deep Endometriosis in a US Tertiary Care Center. *J Minim Invasive Gynecol*. 2017;24(7):1170-1176.
  141. Angeles M, Migliorelli F, León Ramírez L, Ros C, Perissinotti A, Tapias A, et al. Predictive factors of preoperative sentinel lymph node detection in intermediate and high-risk endometrial cancer. *Q J Nucl Med Mol Imaging*. 2020 Feb 18:e1-e20.
  142. Rajanbabu A, Agarwal R. A prospective evaluation of the sentinel node mapping algorithm in endometrial cancer and correlation of its performance against endometrial cancer risk subtypes. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2018;224:77-80.
  143. Baiocchi G, Mantoan H, Kumagai LY, Gonçalves BT, Badiglian-Filho L, de Oliveira Menezes AN, et al. The Impact of Sentinel Node-Mapping in Staging High-Risk Endometrial Cancer. *Ann Surg Oncol*. 2017;24(13):3981-3987.
  144. Tanner EJ, Ojalvo L, Stone RL, Levinson K, Temkin SM, Murdock T, et al. The Utility of Sentinel Lymph Node Mapping in High-Grade Endometrial Cancer. *Int J Gynecol Cancer*.

- 2017;27(7):1416-1421.
145. Naoura I, Canlorbe G, Bendifallah S, Ballester M, Daraï E. Relevance of sentinel lymph node procedure for patients with high-risk endometrial cancer. *Gynecol Oncol.* 2015;136(1):60-64.
  146. 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.* Published online 2020:1-8.
  147. 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.
  148. Buda A, Gasparri ML, Puppo A, Mereu L, De Ponti E, Di Martino G, et al. Lymph node evaluation in high-risk early stage endometrial cancer: A multi-institutional retrospective analysis comparing the sentinel lymph node (SLN) algorithm and SLN with selective lymphadenectomy. *Gynecol Oncol.* 2018;150(2):261-266.
  149. Papadia A, Gasparri ML, Radan AP, Stämpfli CAL, Rau TT, Mueller MD. Retrospective validation of the laparoscopic ICG SLN mapping in patients with grade 3 endometrial cancer. *J Cancer Res Clin Oncol.* 2018;144(7):1385-1393.
  150. Farghali MM, Allam IS, Abdelazim IA, El-Kady OS, Rashed AR, Gareer WY, et al. Accuracy of Sentinel Node in Detecting Lymph Node Metastasis in Primary Endometrial Carcinoma. *Asian Pacific J Cancer Prev.* 2015;16(15):6691-6696.
  151. Valha P, Kucera E, Sak P, Stepanek O, Michal M. Intraoperative subserosal approach to label sentinel nodes in intermediate and high-risk endometrial cancer. *Eur J Gynaecol Oncol.* 2015;36(6):643-646.
  152. 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):676-683.
  153. Gorostidi M, Ruiz R, Villalain C, Jaunarena I, Cobas P, Lekuona A, et al. Impact of restaging lymphadenectomy after sentinel node biopsy on endometrial cancer. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2021;257:127-132.
  154. Abu-rustum NR, Yashar CM, Bean S, Bradley K, Campos SM, Chon HS, et al. NCCN Guidelines Version 5. Uterine Neoplasms. Published online 2019.
  155. 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;140:1-10.
  156. 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. 2018;28(1):1-6.
157. Jin K, Jae Y, Kim H, Lee J, Ji E, 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*. 2018;27(3):514-519.
  158. Cosgrove CM, Cohn DE, Rhoades J, Felix AS. The prognostic significance of aortic lymph node metastasis in endometrial cancer: Potential implications for selective aortic lymph node assessment. *Gynecol Oncol*. 2019;153(3):505-510.
  159. Khoury-Collado F, Murray MP, Hensley ML, Sonoda Y, Alektiar KM, Levine DA, et al. Sentinel lymph node mapping for endometrial cancer improves the detection of metastatic disease to regional lymph nodes. *Gynecol Oncol*. 2011;122(2):251-254.
  160. Kim CH, Soslow RA, Park KJ, Barber EL, Khoury-Collado F, Barlin JN, et al. Pathologic Ultrastaging Improves Micrometastasis Detection in Sentinel Lymph Nodes during Endometrial Cancer Staging. *Int J Gynecol Cancer*. 2013;23(5):964-970.
  161. Gómez-Hidalgo NR, Ramirez PT, Ngo B, Pérez-Hoyos S, Coreas N, Sanchez-Iglesias JL, et al. Oncologic impact of micrometastases or isolated tumor cells in sentinel lymph nodes of patients with endometrial cancer: a meta-analysis. *Clin Transl Oncol*. 2019;(0123456789).