

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

# Biopsia selectiva del ganglio centinela en el cáncer de endometrio

Impacto de su incorporación en el Hospital Universitario Donostia y desarrollo de un modelo para la individualización de la búsqueda ganglionar aórtica

Egilea /Autor:  
Aitor Muñoz Lamosa  
Zuzendaria / Director:  
Mikel Gorostidi Pulgar

© 2023, Aitor Muñoz Lamosa

Donostia, 2023ko apirilaren 24a / Donostia, 24 de abril de 2023



## RESUMEN

**Objetivos:** medir el impacto de la biopsia selectiva del ganglio centinela (BSGC) como método de estadificación ganglionar del cáncer de endometrio frente a la linfadenectomía en la morbilidad postoperatoria y elaborar un modelo de predicción de la afectación ganglionar aórtica para seleccionar a las pacientes de mayor riesgo en las que realizar la BSGC aórtica.

**Métodos:** se identificaron las intervenciones entre 2014 y 2022 y se recopiló información sobre las pacientes, sus tumores y sobre la intervención recibida. Se estudió la reducción en la tasa de linfadenectomías, y como medidas de la morbilidad operatoria se midieron la duración del ingreso hospitalario y las concentraciones postoperatorias de hemoglobina. Se recogieron las tasas de detección ganglionar aórtica, pélvica bilateral y completa como indicadores de la calidad de la BSGC. Estas comparaciones se realizaron tras ajustar por las variables confusoras mediante ponderación por el inverso de la probabilidad de tratamiento. El modelo de predicción de afectación ganglionar aórtica se realizó mediante regresión logística para distintos factores de riesgo de diseminación y se sometió a validación interna para su ajuste. El modelo ajustado se presentó como nomograma y se valoró su utilidad clínica mediante análisis de curvas de decisiones.

**Resultados:** se identificaron 376 pacientes intervenidas, 44 (11.7%) según el protocolo actual basado en la BSGC. La tasa de linfadenectomías se redujo de un 53.5% al 0% ( $p < 0.001$ ) con el nuevo protocolo, y se observó una disminución en la hospitalización de 1.26 a 1.09 días ( $p < 0.001$ ), pero no en las pérdidas sanguíneas ( $p = 0.47$ ). Se mantuvo una buena tasa de detección ganglionar que fue mayor en el periodo actual. En el modelo de predicción se incorporaron la histología del tumor, su grado, la profundidad de invasión miometrial y la extensión tumoral directa más allá del cuerpo uterino, siendo esta la variable más predictiva. En la validación interna se observó una buena discriminación y se ajustaron sus predicciones. Se mostró una mayor utilidad clínica de este modelo como criterio de selección para la BSGC aórtica frente a realizarla en todas las pacientes, en ninguna o en las de riesgo intermedio/alto.

**Conclusión:** la BSGC ha disminuido la estancia hospitalaria asociada a la linfadenectomía, sin reducción del sangrado. Los modelos de predicción de afectación ganglionar aórtica pueden ser de utilidad para seleccionar las pacientes que más se beneficiarían de una BSGC aórtica frente a otros criterios clínicos.



## ÍNDICE

1.	INTRODUCCIÓN .....	1
1.1.	CLASIFICACIÓN DEL CÁNCER DE ENDOMETRIO .....	1
1.2.	ESTADIAJE .....	3
1.2.1.	Estudio preoperatorio y grupos de riesgo clínicos .....	5
1.2.2.	Linfadenectomía .....	7
1.3.	BIOPSIA SELECTIVA DEL GANGLIO CENTINELA .....	9
1.3.1.	Vías de drenaje linfático uterino.....	9
1.3.2.	Elección del trazador y método de detección.....	10
1.3.3.	Lugar de inyección del trazador .....	11
1.3.4.	Estudio anatomopatológico del ganglio centinela. Ultraestadificación. 12	
1.4.	SITUACIÓN ACTUAL .....	13
1.4.1.	Recomendaciones .....	13
1.4.2.	Controversia sobre la búsqueda ganglionar aórtica.....	14
1.4.3.	Evaluación ganglionar en el Hospital Universitario Donostia .....	15
2.	OBJETIVOS .....	17
3.	MATERIAL Y MÉTODOS.....	18
3.1.	MORBILIDAD OPERATORIA Y TASAS DE DETECCIÓN GANGLIONAR .....	18
3.2.	PREDICCIÓN DE LA AFECTACIÓN GANGLIONAR AÓRTICA.....	20
4.	RESULTADOS .....	22
4.1.	PACIENTES Y CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS.....	22
4.2.	MORBILIDAD OPERATORIA Y TASAS DE DETECCIÓN GANGLIONAR .....	23
4.3.	MODELO DE PREDICCIÓN Y NOMOGRAMA.....	25
5.	DISCUSIÓN .....	31
6.	BIBLIOGRAFÍA .....	35

## ÍNDICE DE TABLAS Y FIGURAS

### Índice de tablas

Tabla 1. Sistema FIGO 2009 de estadiaje del cáncer de endometrio.....	4
Tabla 2. Definición de los grupos de riesgo pronósticos, en función de si se conoce o no la clasificación molecular.....	5
Tabla 3. Definición de los grupos de riesgo pronósticos preoperatorios para carcinomas de endometrio aparentemente confinados al útero, en función de si se conoce o no la clasificación molecular.....	7
Tabla 4. Características basales del grupo tratado según el protocolo actual frente a los tratados según el protocolo previo antes y después del ajuste mediante ponderación por el inverso de probabilidad del tratamiento.....	24
Tabla 5. Diferencias brutas y tras la ponderación de las variables de interés.....	25
Tabla 6. Factores de riesgo de afectación ganglionar aórtica. ....	26
Tabla 7. Recalibración del modelo original. ....	28

### Índice de figuras

Figura 1. Algoritmo ProMisE para la clasificación molecular del cáncer de endometrio. ....	3
Figura 2. Vía de drenaje linfático uterino. ....	10
Figura 3. Protocolos de estadificación ganglionar del cáncer de endometrio en el Hospital Universitario Donostia, previo (A) y actual (B). ....	17
Figura 4. Gráfica de calibración aparente del modelo de predicción. ....	27
Figura 5. Análisis de curvas de decisiones. Curvas de beneficios netos (A) y de reducción neta en las intervenciones (B). ....	29
Figura 6. Nomograma para la predicción de la afectación de ganglios centinela aórticos en mujeres con cáncer de endometrio. ....	30

## 1. INTRODUCCIÓN

El cáncer de endometrio (CE), principal cáncer del cuerpo uterino, es el sexto cáncer más diagnosticado en las mujeres con 417.000 nuevos casos en el mundo en el 2020. En este mismo año causó un total de 97.000 muertes, cifras que se prevén que aumenten debido al aumento de la prevalencia de la obesidad y al envejecimiento de la población (1). La tasa estimada de supervivencia a cinco años en los países desarrollados es de alrededor del 80% con un tratamiento primario que consiste en combinaciones de cirugía, braquiterapia vaginal, radioterapia externa y quimioterapia adyuvante. Las decisiones de tratamiento se basan en el estadio del tumor y en los hallazgos patológicos, siendo los factores pronósticos más determinantes en el curso de la enfermedad el estadio, el subtipo histológico (o el perfil molecular actualmente), grado celular, la profundidad de la invasión miometrial, el diámetro tumoral, la invasión del espacio linfovascular y la presencia de metástasis linfáticas ganglionares (2).

### 1.1. CLASIFICACIÓN DEL CÁNCER DE ENDOMETRIO

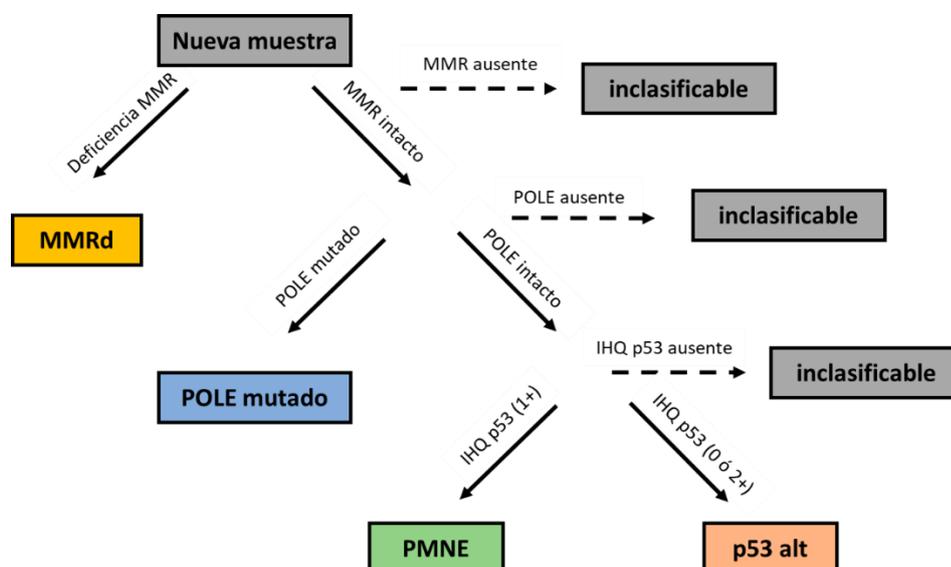
Históricamente se han descrito dos tipos de CE, siguiendo la clasificación de Bokhman de 1983 (3). Bokhman especificó un tipo más común y favorable que se asociaba a la obesidad, el síndrome metabólico y el hiperestrogenismo y un segundo tipo que se desarrolla independientemente de los factores de riesgo conocidos en ese momento. Sin embargo, esta distinción, aunque fácilmente aplicable, no considera la importante heterogeneidad en las características biológicas, patológicas y moleculares existente dentro de estos grupos (4).

Para compensar estas deficiencias, la Organización Mundial de la Salud (OMS) clasifica el CE histológicamente en distintos grupos (5): carcinoma endometriode, seroso, de células claras, indiferenciado, otras variantes inusuales (escamoso, mucinoso tipo intestinal, mesonéfrico-*like*, carcinosarcomas y neuroendocrinos), y mixto. Esta clasificación morfológica del CE es reproducible en la mayoría de los casos, en particular entre los tumores de bajo grado, pero existe una considerable variabilidad interobservador en un subconjunto de carcinomas de alto grado (6,7). Además, el 95% de los CE son del subtipo endometriode (80%) o seroso, por lo que

en la práctica se dividen en endometrioides y no endometrioides, como queda evidenciado en la definición de los grupos pronósticos (véase la **Tabla 2**).

La Red de Investigación del Atlas Genómico del Cáncer (*The Cancer Genome Atlas Research Network*, TCGA) realizó una caracterización genómica del CE analizando el genoma completo de numerosos especímenes, evaluando además del exoma la expresión de ARNm, la expresión de proteínas, la expresión de micro-ARN y la metilación del ADN (8). Según este análisis se distinguen cuatro grupos de CE: el grupo 1, con mutaciones en la polimerasa épsilon o POLE y altas tasas de mutación, “ultramutados”, que se asocia mayoritariamente a carcinomas endometrioides de alto grado con muy buen pronóstico; el grupo 2, “hipermutados” con inestabilidad de microsatélites por deficiencia de reparación de desajuste (“*mismatch repair deficient*”, MMRd) formado por endometrioides de alto grado y tumores indiferenciados asociados a un pronóstico intermedio; el grupo 3, que presenta poca variación del número de copias somáticas (“*copy number low*”, perfil molecular no especificado o “*p53 wild type*”), formado habitualmente por carcinomas endometrioides de bajo grado asociados también a un pronóstico intermedio; y los tumores del grupo 4, con mutaciones de TP53 y una gran variación del número de copias somáticas (“*serous-like*”, “*copy number high*” o “*p53 abnormal*”), que son habitualmente carcinomas serosos y un subgrupo de endometrioides de alto grado con pronóstico desfavorable.

A partir de estos datos se desarrolló el algoritmo ProMisE (*Proactive Molecular Risk Classifier for Endometrial Cancer*) para identificar subgrupos similares utilizando una combinación de inmunohistoquímica (IHQ) y análisis de mutaciones en lugar de datos genómicos que suponen un elevado coste y una baja disponibilidad como para ser aplicados en la práctica clínica (9). La utilidad de este algoritmo para determinar distintos grupos de riesgo ha sido ampliamente estudiada (10–15), y hay un ensayo clínico aleatorizado en curso que pretende esclarecer su utilidad para determinar la necesidad de radioterapia adyuvante en el CE (16). Actualmente se recomienda realizar un estudio de IHQ en todos los CE, pudiendo omitirse el estudio de las mutaciones de POLE en los carcinomas endometrioides de bajo grado debido a la falta de disponibilidad de secuenciadores en todos los centros.



**Figura 1. Algoritmo ProMisE para la clasificación molecular del cáncer de endometrio.** En primer lugar, se evalúa la deficiencia de reparación de desajuste (MMR) mediante inmunohistoquímica (IHQ) frente a las proteínas MSH 6 y PMS2. En segundo lugar, se comprueba el gen POLE mediante la secuenciación de sus exones 9-14. Por último, se realiza una IHQ para p53 para distinguir la expresión normal (1+) de pérdida completa (0) o de su acumulación (2+). MMRd: mismatch repair deficient, PMNE: perfil molecular no establecido, p53alt: p53 alterado. Adaptado de Talhouk et al. 2015 (9)

## 1.2. ESTADIAJE

El CE se clasifica en cuatro estadios del I al IV según los criterios de la Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia (FIGO). El estadiaje FIGO fue clínico hasta 1988, año en el que la federación determinó que debía ser quirúrgico (17). Con esta clasificación se reconoce por primera vez la importancia de la enfermedad ganglionar como factor pronóstico al clasificarse como estadio IIIC. Adicionalmente, el protocolo de estadificación se reeditó en 2009 dividiendo el estadio IIIC en el estadio IIIC1 si los ganglios afectados son los pélvicos, y en el IIIC2 si se afectan los ganglios linfáticos paraaórticos, con o sin afectación pélvica simultánea (18).

**Tabla 1. Sistema FIGO 2009 de estadiaje del cáncer de endometrio.**

<b>Estadio I</b>	<b>Tumor confinado al cuerpo uterino, incluyendo afectación glandular endocervical.</b>
IA	Tumor limitado al endometrio o que invade menos de la mitad del miometrio.
IB	Tumor que invade la mitad o más del miometrio.
<b>Estadio II</b>	<b>Tumor que invade el estroma del cérvix pero que no se extiende más allá del útero.</b>
<b>Estadio III</b>	<b>Tumor que afecta a la serosa, los anejos, la vagina o los parametrios</b>
IIIA	Tumor que afecta a la serosa y/o los anejos (por extensión directa o metástasis)
IIIB	Afectación vaginal (extensión directa o metástasis) o parametrial
IIIC	Metástasis ganglionar regional
IIIC1	Metástasis en los ganglios linfáticos regionales de la pelvis
IIIC2	Metástasis en los ganglios linfáticos paraaórticos, con o sin afectación pélvica.
<b>Estadio IV</b>	<b>Tumor que invade la mucosa vesical y/o intestinal, y/o metástasis a distancia</b>
IVA	Tumor que invade la mucosa vesical y/o intestinal
IVB	...Metástasis (incluyendo a ganglios linfáticos inguinales y enfermedad intraperitoneal)

Tras la cirugía de estadificación se completará el estudio anatomopatológico, lo que permite determinar la presencia de ciertas características asociadas a un mayor riesgo de recaídas que sólo pueden ser obtenidas del estudio histológico de la pieza quirúrgica, tales como la presencia de invasión linfovascular (ILV), la infiltración miometrial real, el tamaño tumoral real y la afectación ganglionar. Así, se establecen distintos grupos pronósticos clínico-patológicos en función del estadio, tipo histopatológico, el grado y la ILV, que determinan la necesidad o no de tratamiento adyuvante. El tipo histológico se determina según la última clasificación de la OMS ya mencionada, mientras que la gradación se realiza mediante la clasificación binaria de la FIGO, que considera a los carcinomas de grado 1 y grado 2 como de bajo grado y a los de grado 3 como de alto grado. En caso de estar disponible, se deberá tener en cuenta la clasificación molecular de la TCGA, ya que aporta más información a la clasificación morfológica convencional (19).

**Tabla 2. Definición de los grupos de riesgo pronósticos, en función de si se conoce o no la clasificación molecular.** El estadije corresponde a la clasificación FIGO 2009, el grado a la gradación binaria de la FIGO y la clasificación molecular a la de TCGA. POLEmut: POLE mutado, MMRd: mismatch repair deficient, PMNE: perfil molecular no especificado, p53abn: p53 alterado, ILV: invasión linfovascular Adaptado de Concin et al. 2021 (19)

Grupo de riesgo	Clasificación molecular desconocida	Clasificación molecular conocida
Bajo	Endometriode estadio IA + bajo grado + ILV negativa o focal.	POLEmut estadio I-II, sin enfermedad residual Endometriode <u>MMRd/PMNE</u> estadio IA + bajo grado + ILV negativa o focal.
Intermedio	Endometriode estadio IB + bajo grado + ILV negativa o focal. Endometriode estadio IA + alto grado + ILV negativa o focal. No endometriode (seroso, de células claras, carcinoma indiferenciado, carcinosarcoma, mixto) estadio IA sin invasión miometrial.	Endometriode <u>MMRd/PMNE</u> estadio IB + bajo grado + ILV negativa o focal Endometriode <u>MMRd/PMNE</u> estadio IA + alto grado + ILV negativa o focal <u>p53alt</u> estadio IA y/o no endometriode (seroso, de células claras, carcinoma indiferenciado, carcinosarcoma, mixto) sin invasión miometrial.
Intermedio-alto	Endometriode estadio I + ILV sustancial, cualquier grado y profundidad de invasión. Endometriode estadio IB + alto grado, cualquier ILV Estadio II.	Endometriode <u>MMRd/PMNE</u> estadio I + ILV sustancial, de cualquier grado y profundidad de invasión. Endometriode <u>MMRd/PMNE</u> estadio IB de alto grado, cualquier ILV. Endometriode <u>MMRd/PMNE</u> estadio II.
Alto	Estadio III-IVA sin enfermedad residual. No endometriode (seroso, de células claras, carcinoma indiferenciado, carcinosarcoma, mixto) estadio I-IVA con invasión miometrial y sin enfermedad residual.	Endometriode <u>MMRd/PMNE</u> estadio III-IVA sin enfermedad residual. <u>p53alt</u> en estadio I-IVA con invasión miometrial, sin enfermedad residual. Seroso, indiferenciado o carcinosarcoma <u>MMRd/PMNE</u> estadio I-IVA con invasión miometrial, sin enfermedad residual.
Metastásico avanzado	Estadio III-IVA con enfermedad residual. Estadio IVB.	Estadio III-IVA con enfermedad residual, cualquier perfil molecular. Estadio IVB, cualquier perfil molecular.

### 1.2.1. Estudio preoperatorio y grupos de riesgo clínicos

Si bien el estadio definitivo lo aporta la anatomía patológica, se recomienda realizar una aproximación preoperatoria o clínica mediante pruebas de imagen para determinar si la paciente es candidata a cirugía y adecuar la radicalidad de la cirugía (19).

Esta valoración preoperatoria deberá comenzar por una correcta anamnesis atendiendo sobre todo a la edad y a las comorbilidades de la paciente, que pueden contraindicar la cirugía o limitar su extensión.

Las pruebas de imagen a realizar dependerán del tipo y grado histológicos y en la extensión de la enfermedad: estadio inicial aparentemente confinado al útero o estadio avanzado con afectación extrauterina. Para la valoración local de la invasión miometrial y del estroma cervical se recomiendan la resonancia magnética (RM) pélvica y/o la ecografía transvaginal/transrectal realizada por un ecografista experto en función de la disponibilidad del centro. En estadios avanzados y/o histologías de alto grado deberá descartarse la enfermedad a distancia ganglionar, peritoneal o metastásica mediante la RM (útil para la afectación anexial y peritoneal) o la tomografía computarizada (TC) toraco-abdomino-pélvica con contraste (especialmente útil en las metástasis a distancia), pudiendo valorarse la tomografía de emisión de positrones (PET-TC) en situaciones concretas como las recidivas.

Existen también grupos de riesgo de enfermedad ganglionar oculta para los tumores iniciales aparentemente confinados al útero en función de la extensión del tumor en las pruebas de imagen y los hallazgos histológicos en la biopsia preoperatoria. Al igual que en la clasificación pronóstica postoperatoria, existen clasificaciones diferentes en función de si se ha realizado el estudio molecular del tumor, dándose recomendaciones específicas para los tumores con POLE mutado o p53 alterado. Esta clasificación no incluye ciertas características anatomopatológicas como la ILV, ya que no es posible conocerlas antes de la cirugía, y no tiene por qué coincidir con el grupo de riesgo postoperatorio definitivo (20)

**Tabla 3. Definición de los grupos de riesgo pronósticos preoperatorios para carcinomas de endometrio aparentemente confinados al útero, en función de si se conoce o no la clasificación molecular.** El grado corresponde a la gradación binaria de la FIGO y la clasificación molecular a la de TCGA. POLEmut: POLE mutado, MMRd: mismatch repair deficient, PMNE: perfil molecular no especificado, p53abn: p53 alterado. Adaptado de SEGO 2022 (20)

Grupo de riesgo	Clasificación molecular conocida	Clasificación molecular desconocida
Bajo	Endometriode + bajo grado + sospecha de invasión miometrial <50%.	POLEmut aparentemente confinado al útero MMRd/PMNE + bajo grado + sospecha de invasión miometrial <50%.
Intermedio	Endometriode + bajo grado + sospecha de invasión miometrial >50%. Endometriode + alto grado + sospecha de invasión miometrial <50%. No endometriode (seroso, de células claras, carcinoma indiferenciado, carcinosarcoma, mixto) sin sospecha de invasión miometrial.	MMRd/PMNE + alto grado + sospecha de invasión miometrial <50%. MMRd/PMNE + bajo grado + sospecha de invasión miometrial >50%. p53alt sin sospecha de invasión miometrial.
Alto	Endometriode + bajo grado + sospecha de afectación cervical. Endometriode + alto grado + sospecha de invasión miometrial >50% o de afectación cervical. No endometriode (seroso, de células claras, carcinoma indiferenciado, carcinosarcoma, mixto) con sospecha de cualquier invasión.	MMRd/PMNE + sospecha de afectación cervical. MMRd/PMNE + alto grado + sospecha de invasión miometrial >50%. p53alt con sospecha de cualquier invasión miometrial.

### 1.2.2. Linfadenectomía

El manual quirúrgico del *Gynecologic Oncology Group* (GOG) describe la estadificación quirúrgica completa del CE como la extirpación del útero, el cérvix uterino, los anejos y los ganglios linfáticos pélvicos y paraaórticos, con o sin la obtención de lavados pélvicos, omentectomía o biopsias peritoneales (21). El GOG define la linfadenectomía pélvica como la extirpación del tejido ganglionar de las arterias ilíacas comunes, de los vasos ilíacos externos, y de la almohadilla grasa anterior al nervio obturador. La disección de los ganglios linfáticos paraaórticos por otro lado se describe como la extirpación del tejido nodal desde el nivel de la vena renal izquierda hasta la mitad de la arteria ilíaca común (22). Una disección ganglionar adecuada requiere que se extirpe el tejido linfático de cada lado (derecho e izquierdo), pero no se especifica el número de ganglios.

La evidencia sugiere que la linfadenectomía proporciona información pronóstica y sirve como guía para el tratamiento adyuvante apropiado en pacientes con ganglios positivos. Además, elimina la necesidad de tratamiento adyuvante en pacientes de bajo riesgo con ganglios negativos y sin diseminación extrauterina de la enfermedad. No obstante, el papel terapéutico y el beneficio en cuanto a supervivencia de la linfadenectomía han sido objeto de controversia en los últimos años. Dos grandes ensayos clínicos aleatorizados que incluyeron a 514 y 1408 mujeres con CE en estadios iniciales, no encontraron diferencias estadísticamente significativas entre realizar o no linfadenectomía en cuanto a supervivencia global y libre de progresión (23,24), si bien se han señalado importantes limitaciones metodológicas en relación con ambos ensayos. Estudios observacionales más recientes tampoco han demostrado diferencias en el estadio IA (25) ni en mujeres de riesgo intermedio (26). La revisión de Cochrane más reciente tampoco encontró pruebas de que la linfadenectomía disminuya el riesgo de muerte o recurrencia de la enfermedad en comparación con la no linfadenectomía en mujeres con aparente CE en estadio I (27)

Además, la linfadenectomía supone una notable incidencia de complicaciones intraoperatorias (tiempo de operación prolongado, sangrado excesivo, lesión vasculonerviosa, etc.) y postoperatorias (linfedema, linfoquistes, obstrucción intestinal, trombosis venosa profunda), lo que afecta a la calidad de vida de los pacientes (28–30).

Con el fin de evitar morbilidad innecesaria, la estrategia más utilizada actualmente es realizar linfadenectomía o no en función de algún tipo de estratificación preoperatoria, siendo los "Criterios de Mayo" unos de los más empleados internacionalmente (31). Según éstos, la linfadenectomía podría omitirse sólo si se cumplen todas las condiciones siguientes: CE endometriode, grado G1 o G2; invasión miometrial  $< \frac{1}{2}$  del miometrio y diámetro del tumor  $< 2$  cm. Estos criterios demuestran una alta sensibilidad superior al 90% siendo muy bajo el riesgo de presentar diseminación linfática en el grupo clasificado como de bajo riesgo (inferior al 5%). Pese a ello, la especificidad es escasa (alrededor del 30%), lo que supone una alta tasa de linfadenectomías innecesarias en el grupo de alto riesgo, de alrededor del 70% (32,33). Otros criterios empleados, sobre todo en Europa, son los de la Sociedad Europea de

Oncología Médica (ESMO), similares a los de Mayo pero sin valorar el diámetro tumoral (2), por lo que comparten las mismas limitaciones.

Por lo tanto, las alternativas diagnósticas y terapéuticas que permitan reducir las tasas de linfadenectomía en pacientes que no presenten afectación ganglionar sería de gran utilidad.

### **1.3. BIOPSIA SELECTIVA DEL GANGLIO CENTINELA**

El ganglio centinela (GC), hace referencia al primer ganglio linfático que recibe el drenaje linfático de un tumor maligno primario desde los vasos linfáticos peritumorales hacia los ganglios linfáticos más distantes, por lo que será el primer ganglio en recibir sus metástasis linfáticas (34). Su afectación por lo tanto refleja la infiltración de dicha área de drenaje, mientras que si es negativo la metástasis linfática del área de drenaje aún no se ha producido y la linfadenectomía de dicha zona es innecesaria. La primera instancia de biopsia selectiva de ganglio centinela (BSGC) en el CE data de 1996 (35) y desde entonces el campo ha evolucionado rápidamente.

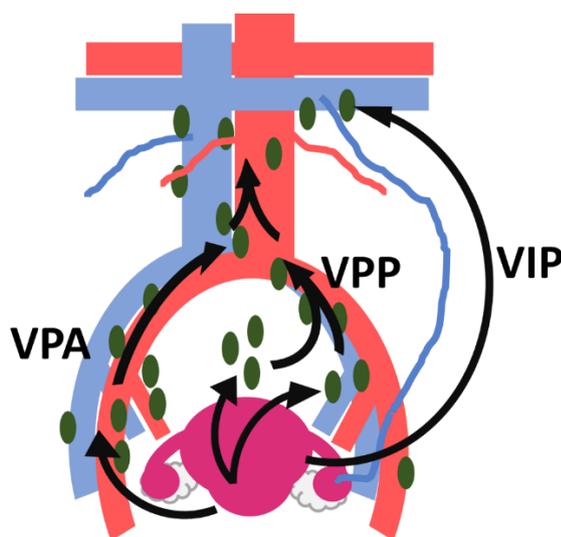
#### **1.3.1. Vías de drenaje linfático uterino**

El drenaje linfático del útero es complejo. Por un lado, debe tenerse en cuenta que el útero es un órgano único ubicado en la línea media, por lo que su drenaje es bilateral. Por otro lado, existen distintas vías que drenan la linfa a diferentes cadenas ganglionares. Estas vías se pueden agrupar en vías linfáticas pélvicas y no pélvicas (36).

Las principales vías de drenaje del útero son las vías pélvicas, entre las cuales se diferencian dos: la vía paracervical superior y la inferior. La vía paracervical superior cursa junto la arteria uterina y drena a los ganglios linfáticos ilíacos externos en primera instancia, para continuarse lateralmente a la arteria ilíaca común hasta las zonas precava y paraaórtica laterales. La vía paracervical inferior discurre a lo largo de la vena uterina hasta la zona ilíaca interna y/o la zona presacra en primer lugar, siguiendo medialmente a la arteria ilíaca común hasta los ganglios precavos y paraaórticos mediales. Las vías paracervicales inferiores de ambos lados pueden

comunicarse en ocasiones mediante una red de pequeños vasos linfáticos en la región próxima al promontorio.

La vía no pélvica discurre a lo largo del ligamento infundíbulo-pélvico directamente hasta los ganglios linfáticos paraaórticos. Esta vía estaría implicada en las metástasis ganglionares aórticas aisladas.



**Figura 2. Vía de drenaje linfático uterino.** VPA: vía paracervical anterior, VPP: vía paracervical posterior, VIP: vía infundibulopélvica.

### 1.3.2. Elección del trazador y método de detección

En la actualidad existen numerosos trazadores que permiten evidenciar el drenaje linfático tumoral en el CE. Éstos son el tinte azul, radionúclidos, el verde de indocianina, sus combinaciones y otros en desarrollo (37).

Para el muestreo con azul se emplean tintes bioactivos como el azul de metileno, azul de isosulfuro o el azul patente, siendo el GC el primer ganglio linfático en mostrar color. Es un método sencillo y coste-efectivo, si bien debido al bajo peso molecular del colorante su retención en el GC antes de extenderse a otros ganglios es pobre, por lo que el tiempo para localizar y extraer el GC es corto; además es difícil visualizar los GC más profundos, especialmente en pacientes obesas.

Los trazadores radiactivos por otro lado son coloides marcados con tecnecio (Tc)-99m, emisor de radiaciones gamma que pueden ser detectadas mediante detectores gamma

o SPECT-TC con una alta sensibilidad, aunque su uso queda limitado por el mayor coste de los equipos de detección e imagen, la radiactividad y los inconvenientes en su administración (se requiere un tiempo suficiente antes de la cirugía para permitir el tránsito de los marcadores hasta el GC, que puede ser de hasta 1 día).

El verde de indocianina es un colorante fluorescente al ser estimulado por luz infrarroja. Es el trazador más recomendado en las investigaciones y en las guías, especialmente para pacientes con cirugía mínimamente invasiva y obesidad, debido a su mayor tasa de detección de GC y tasa de detección bilateral (38–40). A pesar de ello, el método requiere equipos de laparoscopia específicos con esta tecnología y produce también un marcaje de los propios canales linfáticos, lo que puede conducir a la identificación errónea del canal como GC y a biopsiar "paquetes vacíos", muestras de tejido que aparenta ser un GC pero que al examen anatomopatológico resulta no ser un ganglio linfático (41).

Las combinaciones consisten generalmente en Tc-99m con tinte azul o verde de indocianina. Presentan una elevada tasa de detección y un alto valor predictivo negativo alto, pero también las inconveniencias de los trazadores radioactivos y un coste más elevado.

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

Existen distintos puntos donde inyectar el trazador: en el cérvix, alrededor del tumor o en el fondo uterino (42,43).

La inyección cervical es el método más común y sencillo debido a su accesibilidad, estabilidad (raramente se encuentra distorsionado por miomas, infiltración tumoral o conización previa) y altas tasas de detección, sobre todo con la combinación de inyección cervical superficial (a 1-3 mm) con inyección profunda (a 1-2 cm o 3-4 cm), que aumenta las tasas de detección aórticas.

La inyección peritumoral, a diferencia de lo que sucede en otros tumores en los que se emplea la BSGC, es compleja y solamente se puede realizar mediante histeroscopia o por ecografía transvaginal.

La inyección histeroscópica permite visualizar el tumor directamente y refleja la verdadera vía linfática metastásica, lo que permitiría una mejor evaluación de la zona

paraaórtica. Por el contrario, la técnica es complicada y no es adecuada para tumores de gran tamaño. La inyección en el fondo uterino puede realizarse en la subserosa por vía laparoscópica o en el miometrio por vía transvaginal y transcervical. Se trata de un método relativamente fácil que mejora las tasas de detección aórticas, pero refleja peor el drenaje linfático parametrial, que es la vía de drenaje uterina principal y puede estar obstaculizada por miomas uterinos que deformen la víscera.

#### **1.3.4. Estudio anatomopatológico del ganglio centinela. Ultraestadificación.**

El estudio anatomopatológico del GC extraído se realiza mediante tinciones de hematoxilina y eosina e IHQ sobre secciones congeladas. Las metástasis ganglionares se clasifican según su tamaño, siguiendo la nomenclatura establecida para las metástasis ganglionares en el cáncer de mama (44): las macrometástasis son mayores de 2 mm; las micrometástasis son de 0,2-2 mm; las células tumorales aisladas son de <0,2 mm. Las micrometástasis y las células tumorales aisladas se denominan conjuntamente metástasis de bajo volumen. Su significado clínico en el CE no está claro aún y es un tema en debate (45).

La enfermedad metastásica de bajo volumen puede buscarse con una mayor sensibilidad mediante la ultraestadificación (42,46,47), un procesamiento exhaustivo de los GC que suele consistir en la combinación de secciones seriadas e IHQ frente a citoqueratinas (AE1:AE3). No existe un proceso estandarizado aún, por lo que varía de institución a institución. Además, la técnica requiere de tiempo por lo que no es útil para el estudio intraoperatorio.

En su lugar puede emplearse la técnica de biología molecular OSNA® (*One Step Nucleic Acid Amplification*, Sysmex Corporation [Kobe, Japón]), la cual cuantifica el número de copias de ácido ribonucleico mensajero (ARNm) de la citoqueratina 19 (CK19) en un ganglio completo, marcador epitelial que se considera un indicador de la presencia de células tumorales en el GC (48). Se trata de un método de elevada sensibilidad y especificidad en el CE (49–51), y de una mayor rapidez que permite uso intraoperatorio, así como un alto grado de automatización, lo que junto a su carácter cuantitativo hace los resultados menos variables y más comparables (52). Esta técnica sin embargo supone un coste mucho más elevado que el estudio convencional (49), el

punto de corte en el número de copias para distinguir las macrometástasis de la enfermedad metastásica de bajo volumen requiere más estudios (53), y no permite estudiar las características morfológicas de la metástasis al emplear el GC completo.

#### 1.4. SITUACIÓN ACTUAL

##### 1.4.1. Recomendaciones

La BSGC ha sido aceptada desde la conferencia de consenso de la Sociedad Europea de Oncología Médica (ESMO), la Sociedad Europea de Radioterapia y Oncología (ESTRO) y la Sociedad Europea de Oncología Ginecológica (ESGO) del 2015, basándose en estudios retrospectivos de gran tamaño, si bien la recomendaban en el contexto de protocolos de investigación (2). Desde entonces se han publicado distintos estudios incluyendo estudios de cohortes prospectivos que han demostrado la excelente validez diagnóstica de la BSGC, de modo que en la conferencia del 2020 se consensuó que puede emplearse en la estadificación en el CE de riesgo bajo/intermedio en lugar de la linfadenectomía sistemática, pudiendo omitirse en los casos sin invasión miometrial (*recomendación fuerte a favor*); y establece que es una alternativa aceptable a la linfadenectomía sistemática para la estadificación ganglionar en los estadios I y II en pacientes de riesgo intermedio-alto/alto (*generalmente recomendada, evidencia fuerte o moderada de eficacia pero con un beneficio clínico limitado*).

En cuanto a la técnica, se prefiere la inyección cervical de verde de indocianina, pudiendo reinyectarse el trazador si no se visualiza de entrada el GC. En pacientes de riesgo intermedio/alto si no se detecta el GC en alguno de los lados de la pelvis debe realizarse una linfadenectomía ipsilateral. Se recomienda la ultraestadificación anatomopatológica de los GC (*recomendación fuerte a favor*)(19).

A pesar de estas recomendaciones, no existen ensayos clínicos prospectivos publicados al respecto. A día de hoy se está a la espera de los resultados de varios ensayos clínicos aleatorizados: el ensayo ENDO-3, el ensayo SENTIRAD y el ensayo ALICE. SENTIRAD es un ensayo que compara la morbilidad de la BSGC frente a la linfadenectomía en el CE precoz con riesgo de recidiva intermedio y alto (54). ENDO-3 compara la BSGC con la no disección ganglionar en el CE aparentemente confinado al útero, e informará sobre la supervivencia libre de enfermedad a los 4,5 años (55).

ALICE es un ensayo de no inferioridad de la BSGC frente a la BSGC seguida de linfadenectomía en CE de alto riesgo en la supervivencia libre de recidiva a los 3 años (56). Sus resultados no se conocerán hasta el 2024 (ENDO-3), el 2027 (ALICE) y el 2031 (SENTIRAD).

#### **1.4.2. Controversia sobre la búsqueda ganglionar aórtica**

Como se ha mencionado anteriormente, existe una vía anatómica en el drenaje linfático uterino que permitiría la diseminación directa de células tumorales a los ganglios paraaórticos sin afectación de los ganglios pélvicos: la vía infundíbulo-pélvica. La búsqueda pélvica de GC es sencilla, obteniéndose excelentes tasas de detección mediante la inyección cervical del trazador. La búsqueda del GC en la región paraaórtica por el contrario es mucho más difícil, y requiere además de otras técnicas de inyección adicionales a la cervical para aumentar su tasa de detección a niveles aceptables. Por ello, la posibilidad de pasar por alto metástasis paraaórticas ocultas, y en especial de las metástasis paraaórticas aisladas, es uno de los principales temores en la BSGC (57).

Este hecho, sin embargo, podría no suponer una preocupación en muchas pacientes. El porcentaje de pacientes con diseminación ganglionar es de por sí bajo (alrededor del 10%) y suele estar confinada a la pelvis. Cuando se detecta afectación paraaórtica suele producirse desde la vía ganglionar pélvica (en cerca del 40% de las pacientes con afectación pélvica), siendo las metástasis paraaórticas aisladas una pequeña proporción (alrededor de un 10% de todas las metástasis ganglionares y cerca de un 3% de todas las pacientes)(58).

Con el fin de identificar las mujeres con un mayor riesgo de presentar diseminación linfática para individualizar la indicación de linfadenectomía, se han desarrollado numerosos modelos predictivos, con mayor o menor éxito (59). Muchos se limitan a clasificar a las pacientes en grupos arbitrarios de bajo o alto riesgo de afectación ganglionar en lugar de aproximar su riesgo numéricamente, limitando así la información que aporta a clínicos y pacientes. En cuanto a su aplicabilidad, algunos de estos modelos emplean predictores únicamente valorables de forma postoperatoria, por lo que no pueden ser empleados para la planificación del manejo ganglionar (60). Además, hasta la fecha no se ha comparado su beneficio frente a los criterios

empleados en la actualidad (por ejemplo los criterios preoperatorios de la ESMO ya mencionados) u otras estrategias como la BSGC en todas las cirugías.

Teniendo en cuenta la amplia aceptación de la BSGC y la controversia en cuanto a las metástasis aórticas, sería de gran utilidad identificar previamente a la cirugía el riesgo individual de presentar metástasis específicamente en dicha área con el fin de seleccionar aquellas mujeres en las que el mapeo aórtico sea de mayor rendimiento y en las que se pueda omitir.

### **1.4.3. Evaluación ganglionar en el Hospital Universitario Donostia**

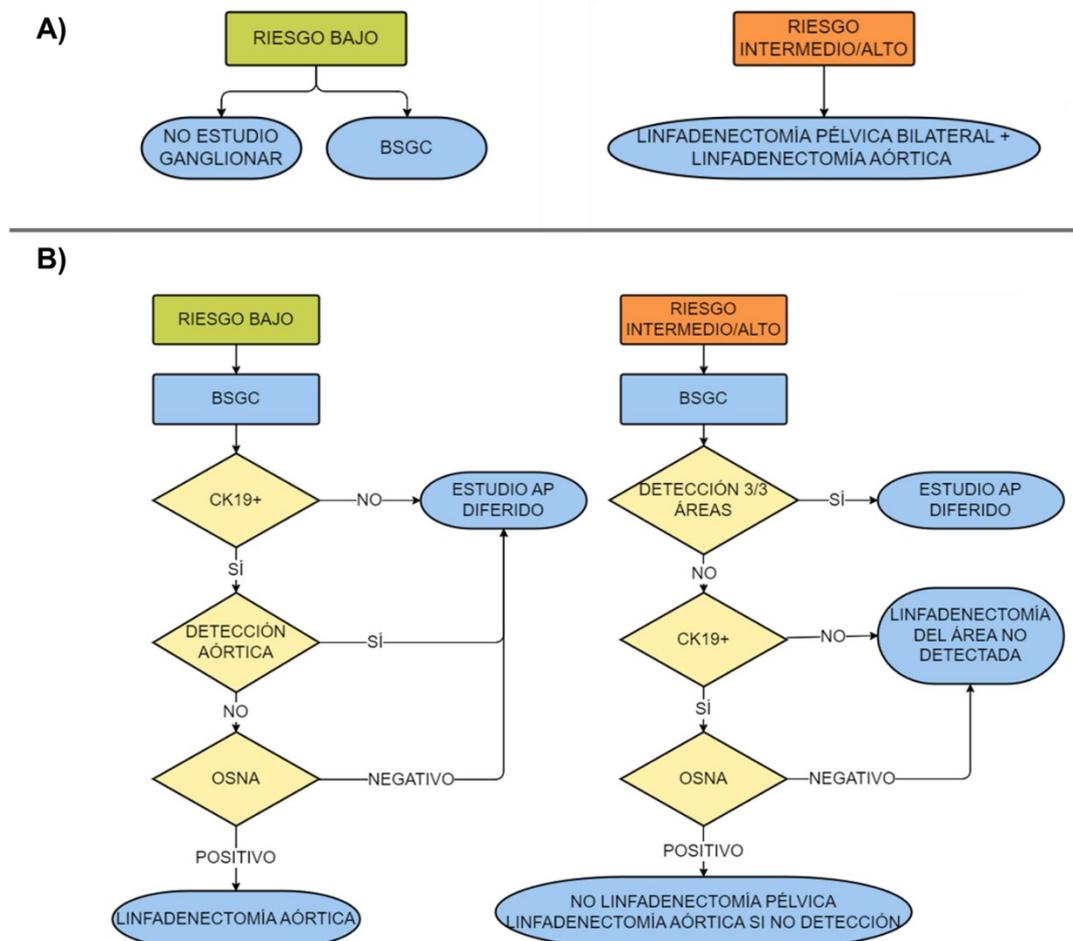
La BSGC en el CE se introdujo en el Hospital Donostia por primera vez en el año 2014. Desde entonces, en aquellas pacientes clasificadas como de bajo riesgo de afectación ganglionar según los criterios de la ESMO, es decir, en aquellas con CE de histología endometriode de bajo grado con invasión miometrial aparente menor que el 50%, la estadificación ganglionar se realizaba mediante la BSGC exclusivamente como alternativa a no realizar un estudio ganglionar. En las que no cumplían estos criterios por el contrario se realizaba una linfadenectomía pélvica bilateral y aórtica. Como forma de validación de la técnica en esta población, se realizó una BSGC previa a la linfadenectomía en estas pacientes.

La técnica de rastreo empleada en el centro se basa en el verde de indocianina, que se inyecta de forma superficial y profunda en el cérvix (1 mL y 1 mL) en la posición de las 3 y 9 horas, así como en el fondo uterino de forma transcervical (2 mL) (61).

A partir de 2021 con el reconocimiento de las sociedades científicas se generalizó la BSGC como método de evaluación ganglionar en todas las pacientes, independientemente de su riesgo. En las pacientes de riesgo intermedio o alto se realizará la BSGC, que se estudiará de forma diferida si se han detectado tanto GC pélvicos bilaterales como GC aórticos. En caso de que no se haya detectado en alguna región pélvica se tiene en cuenta la expresión de tumoral de CK19 (diana de OSNA) en la biopsia preoperatoria. Si era negativa se procederá a realizar una linfadenectomía sobre el área de no detección. En caso de que hubiera sido positiva se realizaría un estudio intraoperatorio mediante OSNA del GC pélvico detectado, realizándose la linfadenectomía del área sin detección únicamente en caso de que el OSNA fuera

negativo, ya que en caso de ser positivo la paciente requeriría tratamiento adyuvante con radioterapia externa pélvica bilateral independientemente de que hubiera otra región ganglionar afectada. Si no ha habido detección aórtica se procederá a su vaciamiento, ya que en caso de estar afectada se debería extender la radioterapia externa adyuvante también sobre esta área.

En las pacientes de bajo riesgo, si bien no requieren necesariamente estudio ganglionar, se llevará a cabo también la BSGC, difiriéndose el estudio anatomopatológico en caso de que haya habido una correcta detección aórtica o en caso de que el tumor no expresase CK19. En caso de que el tumor sí expresara este marcador y no se hubiera conseguido la detección ganglionar aórtica, se realizaría un estudio intraoperatorio por OSNA de los GC pélvicos detectados. Así, se considera la linfadenectomía aórtica sólo si dicho estudio es positivo. En caso de pacientes frágiles o de edad muy avanzada, puede considerarse obviar la búsqueda ganglionar. La decisión de la técnica a realizar quedará en última instancia en manos del cirujano.



**Figura 3. Protocolos de estadificación ganglionar del cáncer de endometrio en el Hospital Universitario Donostia, previo (A) y actual (B).** BSGC: biopsia selectiva del ganglio centinela; OSNA: *one step nucleic acid amplification*.

## 2. OBJETIVOS

Los objetivos de este trabajo son dos:

1. Determinar cuál ha sido la reducción en la tasa de linfadenectomías con el protocolo para el estudio de la diseminación linfática actual, si se ha producido una reducción en la morbilidad perioperatoria y si se ha mantenido una similar tasa de detección ganglionar a la observada en la validación de la BSGC con el protocolo previo.
2. Llevar a cabo los pasos iniciales en el desarrollo de un modelo de predicción de la afectación ganglionar aórtica con el fin de dirigir la búsqueda de GC solamente a aquellas pacientes que presenten un mayor riesgo.

### 3. MATERIAL Y MÉTODOS

Para llevar a cabo los objetivos mencionados, se empleó una cohorte retrospectiva de 376 mujeres intervenidas quirúrgicamente por CE en el Hospital Universitario Donostia entre agosto del 2014 y julio del 2022.

Por cada paciente se recogieron los siguientes datos clínico-patológicos: características relacionadas con la paciente (edad a la intervención, índice de masa corporal [IMC], gestaciones, partos, abortos, antecedentes de cirugía abdominal, estado físico preoperatorio en función de la clasificación de la Sociedad Americana de Anestesia [ASA], y el nivel de hemoglobina preoperatorio); relacionados con la intervención (tipo de intervención, número de GC obtenidos y su localización, nivel de hemoglobina postoperatorio, y días de ingreso), así como características del tumor (subtipo histológico y grado histológico en biopsia preoperatoria; estimación del estadio FIGO, nivel de invasión miometrial, afectación cervical, afectación anexial y diámetro tumoral mediante técnicas de imagen preoperatorias [RM o ecografía en su defecto], afectación metastásica de los ganglios centinela). En los casos en los que se midió se recopiló también la expresión tumoral de los distintos marcadores moleculares.

Para el análisis estadístico se empleó el software R versión 4.2.2 (62) y los paquetes “*WeightIt*” (63), “*survey*” (64), “*CBPS*”(65) , “*rms*” (66) y “*dcurves*” (67).

#### 3.1. MORBILIDAD OPERATORIA Y TASAS DE DETECCIÓN GANGLIONAR

Se incluyó en el grupo de pacientes tratadas según el protocolo de evaluación ganglionar basado en la BSGC generalizada actual a aquellas intervenidas a partir del 1 de septiembre de 2021, incluyéndose en el grupo de control a aquellas pacientes tratadas con anterioridad según el protocolo basado en la linfadenectomía y BSGC sólo en pacientes de bajo riesgo.

Para estudiar las diferencias en las tasas de linfadenectomía con os distintos protocolos se comparó la proporción de pacientes a los que se realizó el vaciamiento de al menos un área ganglionar. Para valorar la morbilidad se compararon los días de ingreso entre

ambos grupos y la concentración postoperatoria de hemoglobina, considerándose la más baja de las registradas durante el ingreso hasta el alta hospitalaria. Para estudiar las tasas de detección se determinó si la proporción en las que se detectaba GC aórtico, GC pélvicos bilateralmente y GC en las tres regiones era no inferior a las del periodo control. El efecto de interés a determinar fue el efecto medio de la incorporación del nuevo protocolo en la población tratada.

Con el fin de minimizar los sesgos de confusión derivados de la ausencia de aleatorización y para poder estimar el efecto medio poblacional se empleó la ponderación por el inverso de la probabilidad de tratamiento (*inverse probability of treatment weighting* [IPTW]) (68–70). En este método se establece un peso para cada participante en función de su probabilidad de ser asignado al tratamiento recibido, en función de las variables basales observadas. De este modo se genera una muestra artificial en la que la distribución de estas variables de confusión es similar entre ambos grupos, de forma análoga a la ponderación de ciertas técnicas de muestreo para hacer encuestas representativas de ciertas poblaciones (68).

La probabilidad de tratamiento o índice de propensión (*propensity score*) se calculó teniendo en cuenta: edad, IMC, partos, cirugías abdominales previas, ASA, subtipo histológico, grado histológico, y el estadio FIGO preoperatorio. El grado de equilibrio logrado se evaluó mediante la diferencia estandarizada de las medias (diferencia de las medias dividida entre la desviación estándar combinada) en caso de variables continuas o la diferencia entre la prevalencia de variables categóricas, mediante la razón de sus varianzas y mediante el grado de solapamiento de las distribuciones de ambos grupos. Se consideró que se había alcanzado un buen equilibrio entre ambos grupos si la diferencia estandarizada de medias o proporciones de las variables basales era menor que 0,01 desviaciones estándar o menor que un 1% respectivamente, si la razón entre las varianzas se encontraba entre 0,5 y 1,5, y si el solapamiento entre las distribuciones era mayor que el 95%.

Se empleó regresión lineal generalizada sobre la población ponderada formada para calcular las diferencias medias en la duración del ingreso y en la concentración de hemoglobina postoperatoria, ajustándose también en función de la concentración de hemoglobina preoperatoria en este caso, y la diferencia absoluta en las tasas de

detección aórtica y pélvica bilateral (71). Se empleó una estimación robusta de la varianza para tener en cuenta los pesos de la población artificial. El umbral de significación estadística  $\alpha$  se estableció en 0.05. Se consideró que la tasa de detección de GC con el nuevo protocolo era no inferior al del periodo anterior si el límite inferior del intervalo de confianza del 95% era superior a -0.05, es decir, si la tasa de detección con el nuevo protocolo no era menos de un 5% menor que con el anterior protocolo. Se compararon estos resultados con los de la muestra no ponderada.

### **3.2. PREDICCIÓN DE LA AFECTACIÓN GANGLIONAR AÓRTICA**

El modelo de predicción de afectación ganglionar aórtica se realizó mediante regresión logística. Se definió la afectación ganglionar aórtica como la infiltración micro- o macrometastásica en el ultraestadiaje anatomopatológico, excluyéndose la presencia de células tumorales aisladas. Dada la baja frecuencia de afectación ganglionar aórtica en el CE se especificó a priori un número reducido de variables a incorporar para disminuir el riesgo de sobreajuste y el error de predicción, así como su aplicabilidad clínica. Dichas variables son conocidos factores de peor pronóstico que se pueden medir previamente a la cirugía y son: el subtipo histológico (endometriode o no) y el grado histológico (bajo o alto grado según la gradación binaria de la FIGO) en biopsia endometrial, la profundidad de infiltración miometrial por técnicas de imagen (menor o mayor que el 50%), y la extensión del tumor más allá del cuerpo uterino, al estroma cervical, anejos u órganos vecinos (59). El modelo resultante se representará en forma de nomograma.

Se evaluó el rendimiento predictivo del modelo estudiando sus medidas de discriminación y su calibración. La discriminación hace referencia a la capacidad del modelo de diferenciar a aquellas pacientes que han tenido una metástasis ganglionar aórtica de las que no. Esta se mide mediante el área bajo la curva ROC (acrónimo de *Receiver Operating Characteristic*, o Característica Operativa del Receptor), que en caso de resultados binarios coincide con el índice c de concordancia; y que representa una discriminación perfecta cuando su valor es de 1 y una nula discriminación o al azar cuando vale 0,5. Se calculará también la  $R^2$  de Nagelkerke como medida de la variación explicada por el modelo. La calibración por otro lado, hace referencia a la concordancia entre el riesgo predicho por el modelo y el riesgo observado. Se evaluó

gráficamente representando las probabilidades predichas (eje x) frente a las observadas (eje y), describiendo su asociación mediante una recta con una determinada pendiente e intercepto. Las predicciones perfectas deben coincidir con la línea de 45 grados en el gráfico de calibración (intercepto 0 y pendiente 1) (72).

El rendimiento estimado directamente sobre el mismo conjunto de datos empleados para su desarrollo puede dar lugar a estimaciones sesgadas en muestras distintas a la que se usó en su desarrollo, especialmente si la muestra inicial era pequeña (72). Para obtener medidas más realistas es importante validar internamente el modelo, lo que se realizó mediante remuestreo (*bootstrapping*). Ello consiste en la toma de numerosas muestras aleatorias con reemplazo de la muestra inicial, de el mismo tamaño que la original, volviéndose a ajustar el mismo modelo en cada una de las muestras y calculándose las mismas medidas de rendimiento (índice c,  $R^2$  etc.). La diferencia media entre el rendimiento aparente en la muestra original y el rendimiento calculado en las sucesivas submuestras se denomina optimismo, y se deberá sustraerse de las medidas de rendimiento aparentes para calcular las medidas de rendimiento ajustadas. El remuestreo se repitió 1000 veces. Los parámetros obtenidos se emplearán para corregir el modelo inicial.

La utilidad clínica del modelo se estudió mediante análisis de curvas de decisiones (73,74). Según este análisis, se considera que un modelo tiene valor clínico cuando presenta un mayor beneficio neto en todo el rango de umbrales de riesgo a partir de los cuales se designaría de alto riesgo a una paciente. El beneficio neto de un modelo es la diferencia entre la proporción de verdaderos positivos y la proporción de falsos positivos ponderada en función del umbral seleccionado para la designación de alto riesgo (su odds) (**Ecuación 1**). Se evaluó también si la utilización del modelo supondría una reducción neta en búsquedas de GC aórticas innecesarias (**Ecuación 2**). La utilidad clínica de este modelo se comparó con la estrategia de realizar BSGC aórtica sólo en las pacientes de riesgo quirúrgico intermedio o alto (véase la **Tabla 3**).

$$\text{Beneficio Neto} = \frac{\text{Verdaderos positivos}}{N} - \text{Odds}_{\text{umbral}} \times \frac{\text{Falsos positivos}}{N}$$

$$\text{Odds}_{\text{umbral}} = \frac{p_{\text{umbral}}}{1 - p_{\text{umbral}}}$$

**Ecuación 1. Cálculo del beneficio neto.** El beneficio neto es la tasa de verdaderos positivos menos la tasa de falsos positivos ponderada por la razón de daños/beneficios. Esta razón es el odds del riesgo umbral  $p_{\text{umbral}}$  a partir del cual se recomendaría la intervención. Por ejemplo, si se recomendase realizar una BSGC aórtica sólo en aquellas pacientes con un riesgo predicho mayor que el 10% se asume que el beneficio de detectar un GC aórtico positivo es 9 veces mayor que el daño de una BSGC innecesaria ( $\text{odds}[10\%] = 1:9$ ). El inverso de esta probabilidad umbral se puede interpretar también como el número de BSGC aórticos que se estaría dispuesto a realizar para encontrar un caso con GC aórtico positivo. Así, el beneficio neto se entiende como la proporción de verdaderos positivos sin ningún falso positivo. Para elaborar las curvas de análisis de decisión se calcula el beneficio neto para un rango apropiado de probabilidades umbrales y se compara con la estrategia de no realizar la prueba a nadie (beneficio neto de 0 por definición al no haber positivos) y con realizarla en todas las pacientes (la tasa de verdaderos positivos será igual a la prevalencia de GC aórtico positivo y los falsos positivos la de GC negativos; el beneficio neto de esta estrategia será mayor que 0 cuando la probabilidad umbral sea menor que la prevalencia).

$$\text{Reducción neta de las intervenciones} = \frac{BN - BN_{\text{Todos}}}{\text{Odds}_{\text{umbral}}}$$

**Ecuación 2. Cálculo de la proporción de intervenciones evitadas.** En los casos en los que la estrategia más frecuente es realizar la intervención en todos los pacientes el beneficio neto se puede expresar en términos de verdaderos negativos en lugar de verdaderos positivos, interpretándose como la proporción absoluta en la que se reducirían las intervenciones innecesarias sin omitir la BSGC aórtica de ningún paciente con ganglios aórticos positivos. BN: beneficio neto,  $BN_{\text{Todos}}$ : beneficio neto de realizar la BSGC a todas las pacientes.

Asumiendo una prevalencia de metástasis aórticas del 5% y que se logrará un índice  $c$  de 0.8 (equivalente a una  $R^2$  de Nagelkerke del 0,1895), se necesitan más de 73 pacientes para conseguir una estimación del intercepto del modelo con un error menor al 5%, 235 o más para conseguir una diferencia entre la  $R^2$  aparente y la ajustada menor de 0,05; más de 300 pacientes para lograr un error absoluto de predicción medio del 2,5%; y como mínimo 560 pacientes para disminuir el sobreajuste del modelo, apuntando a una reducción de los coeficientes de regresión menor que el 10% (equivalente a una pendiente de la recta de calibración mayor que 0,9) (75).

## 4. RESULTADOS

### 4.1. PACIENTES Y CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

Se identificaron 376 pacientes intervenidas quirúrgicamente por CE. De estas, 44 (11,7%) fueron intervenidas según el protocolo actual de BSGC. La edad media de todas las pacientes fue de 63 años (rango de 35 a 87 años). La mayoría de pacientes

fue diagnosticada de CE de bajo grado (288; 76,6%) y el tipo histológico más frecuente fue el adenocarcinoma endometrioide (332; 85,6%). La mayoría de estos tumores estaban aparentemente confinados al útero, siendo el estadio prequirúrgico estimado más frecuente el estadio IA (319; 84,8%). Así, la mayoría de estas pacientes fue clasificada antes de la cirugía como de bajo riesgo de diseminación (254; 67,55%). La clasificación molecular se realizó en 44 pacientes, las intervenidas según el protocolo actual, suponiendo un cambio en el grupo de riesgo preoperatorio en 3 de ellas (6,82%), dos de ellas a riesgo bajo por presentar mutaciones de POLE y la restante a riesgo alto por presentar mutaciones de TP53.

#### **4.2. MORBILIDAD OPERATORIA Y TASAS DE DETECCIÓN GANGLIONAR**

De las 376 pacientes identificadas se excluyeron 6 pacientes (2 del grupo tratado según el protocolo actual de BSGC y 4 tratadas según el previo) por no poderse recoger todas sus características basales. De estas 370 en 8 (todas tratadas según el protocolo previo) no se pudieron obtener las cifras de hemoglobina postoperatorias, por lo que fueron excluidas de ese análisis.

En la **Tabla 4** pueden observarse las diferencias entre las características clínicas de las pacientes intervenidas siguiendo el protocolo actual frente a las de las pacientes tratadas en el periodo anterior. Se puede apreciar que existen diferencias en la distribución de estos factores clínicos pronósticos entre ambos grupos, especialmente evidente en el caso del estadio en el que se presentaron las mujeres de ambos grupos, siendo casi 20 puntos porcentuales mayor la proporción de mujeres intervenidas en el estadio inicial IA según el protocolo antiguo. Tras el ajuste mediante la ponderación se produjo una notable mejoría en el equilibrio de los factores de confusión entre ambos grupos. Por ejemplo, se puede apreciar cómo los desequilibrios mencionados anteriormente se redujeron hasta una diferencia del 0,88% en la proporción de mujeres con un estadio IA prequirúrgico. Se mantuvo únicamente un ligero desequilibrio en el porcentaje de solapamiento de las distribuciones del IMC (solapamiento del 86,3%) la paridad (92,1%), y de los niveles de hemoglobina preoperatorios (82,6%).

**Tabla 4. Características basales del grupo tratado según el protocolo actual frente a los tratados según el protocolo previo antes y después del ajuste mediante ponderación por el inverso de probabilidad del tratamiento.**

Características	Original		Ajustado		Equilibrio (DM/rV/S%)
	Protocolo previo (n = 328)	Protocolo actual (n = 42)	Protocolo previo (n = 88,54)	Protocolo actual (n = 42)	
Edad (ds)	62,82 (10,32)	64,21 (10,3)	64,17 (10,53)	64,21 (10,3)	● / ● / ●
IMC (ds)	28,62 (5,61)	27,76 (5,59)	27,82 (4,95)	27,76 (5,59)	● / ● / ⊖
Paridad (ds)	1,66 (1,26)	1,55 (1,37)	1,54 (1,3)	1,55 (1,37)	● / ● / ⊖
Cirugía previa (%)	139 (42,4%)	17 (40,5%)	41,02%	40,48%	● / ● / ●
ASA (%)					
1	27 (8,2%)	3 (7,1%)	7,14%	7,14%	● / ● / ●
2	225 (68,6%)	27 (64,3%)	65,08%	64,29%	● / ● / ●
3	71 (21,6%)	10 (23,8%)	23,71%	23,81%	● / ● / ●
4	5 (1,5%)	2 (4,8%)	4,07%	4,76%	● / ● / ●
Hb previa (ds)	13,62 (1,17)	13,62 (1,21)	13,63 (1,2)	13,62 (1,21)	● / ● / ⊖
Histología (%)					
Endometrioide	282 (86,0%)	36 (85,7%)	86,45%	85,71%	● / ● / ●
Seroso	26 (7,9%)	5 (11,9%)	11,16%	11,9%	● / ● / ●
Céls. claras	6 (1,8%)	1 (2,4%)	2,39%	2,38%	● / ● / ●
Mucinoso	1 (0,3%)	0	0%	0%	● / ● / ●
Carcinosarcoma	6 (1,8%)	0	0%	0%	● / ● / ●
Mixto	7 (2,1%)	0	0%	0%	● / ● / ●
Grado alto (%)	75 (22,9%)	12 (28,6%)	27,94%	28,57%	● / ● / ●
Estadio (%)					
IA	285 (85,7%)	28 (66,7%)	67,55%	66,67%	● / ● / ●
IB	12 (3,7%)	13 (31,5%)	29,94%	30,95%	● / ● / ●
II	28 (8,5%)	1 (2,4%)	2,51%	2,38%	● / ● / ●
IIIA	3 (0,9%)	0	0%	0%	● / ● / ●

DS: desviaciones estándar.

DM / rV / S%: diferencia estandarizada de las medias o diferencia entre los porcentajes / ratio de varianzas / porcentaje de solapamiento de las distribuciones. ● = equilibrado, ⊖ = no equilibrado.

Una vez ajustada la muestra se compararon las variables de interés. Así, con el protocolo actual no se realizó ninguna linfadenectomía, en comparación con una tasa de linfadenectomías del 53,54% con el protocolo anterior (reducción de 43,32 puntos porcentuales hasta 63,77;  $p < 0,00001$ ).

Por otro lado, la duración media de los ingresos con el anterior protocolo fue de 2,36 días frente a los 1,26 días con el protocolo actual, observándose una reducción en la duración de los ingresos de 1,09 días (de 1,53 a 0,65 días menos,  $p < 0,00001$ ) con el protocolo actual. En cuanto al sangrado intraoperatorio, se observó una reducción de los niveles basales de hemoglobina tras la cirugía desde niveles de 13,63 g/dL hasta concentraciones de 11,55 g/dL en el grupo intervenido según el protocolo antiguo, y

desde 13,62 g/dL a cifras similares de 11,72 g/dL con el actual, siendo las concentraciones de hemoglobina postoperatoria un 0,17 g/dL mayores con el protocolo actual entre pacientes con una misma concentración de hemoglobina inicial (desde 0,17 g/dL menos hasta 0,51 g/dL más,  $p = 0,47$ ).

Respecto a las tasas de detección del GC, se mantuvieron unas tasas de detección ganglionar pélvica bilateral no inferiores a las del periodo anterior e incluso superiores, siendo estas del 90,48% frente a 68,96% (de un 7,8% a un 35,22% más;  $p$  de no inferioridad = 0,00007,  $p$  de superioridad = 0,002). Las tasas de detección de GC aórtico también fueron no inferiores en el periodo que se siguió el protocolo vigente frente al periodo anterior, siendo de 83,33% frente a 68,23% (desde 0,5% a un 29,72% más;  $p$  de no inferioridad = 0,003,  $p$  de superioridad = 0,043). Asimismo, la proporción de pacientes en las que se detectó GC pélvico bilateralmente además de GC aórtico superó el margen de no inferioridad y el de superioridad, siendo de 73,81% frente a 53,83% (de un 2,96% a un 36,93% más;  $p$  de no inferioridad = 0,0019,  $p$  de superioridad = 0,0215).

**Tabla 5. Diferencias brutas y tras la ponderación de las variables de interés.**

	Diferencias brutas (IC 95%)	Diferencias ajustadas (IC 95%)
Tasa de linfadenectomías	-46,04% (-51,43; -40,64) ***	-53,54% (-63,77; -43,32) ***
Días de ingreso	-0,86 días (-1,27; -0,46) ***	-1,09 días (-1,53; -0,65) ***
Hemoglobina postoperatoria <sup>A</sup>	0,13 g/dL (-0,25; 0,5)	0,17 g/dL (-0,17; 0,51)
Detección aórtica	+15,35% (3; 27,7) * / †††	+15% (0,5; 29,72) * / ††
Detección pélvica bilateral	+20,35% (10,19; 30,52) *** / †††	+21,52% (7,8; 35,22) ** / †††
Detección en las 3 regiones	+20,46% (6,1; 34,81) ** / †††	+19,95% (2,96; 36,93) * / ††

A: ajustado a la concentración de hemoglobina preoperatoria.

\* Test de superioridad: ( \* )  $p < 0,05$ , ( \*\* )  $p < 0,01$ , ( \*\*\* )  $p < 0,001$ .

† Test de no inferioridad, margen de -5%: ( † )  $p < 0,05$ , ( †† )  $p < 0,01$ , ( ††† )  $p < 0,001$ .

### 4.3. MODELO DE PREDICCIÓN Y NOMOGRAMA

De las 376 pacientes identificadas se detectó afectación metastásica de los GC aórticos en 25 de ellas (6,65%). En la **Tabla 6** puede observarse la distribución entre los factores de riesgo de diseminación ganglionar entre las mujeres afectadas y las que no lo fueron. En el análisis univariante, todos los predictores potenciales fueron más

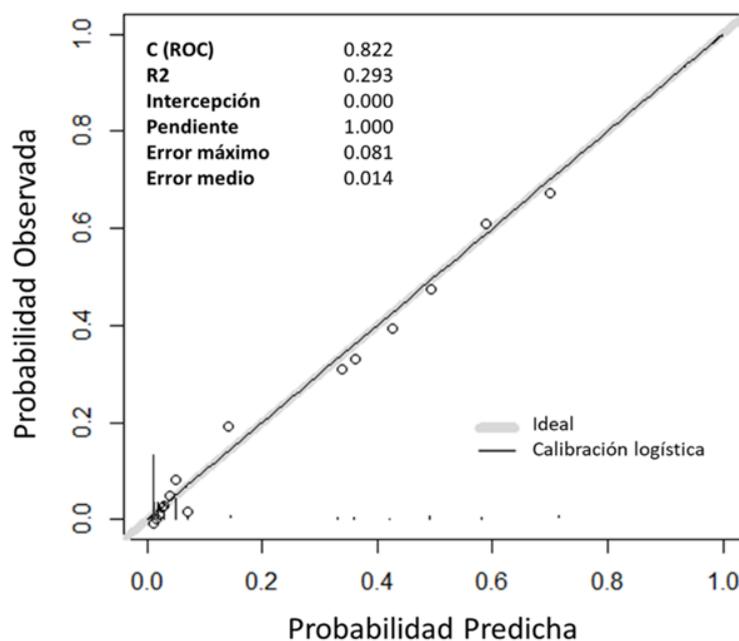
prevalentes entre las mujeres con afectación ganglionar aórtica, y se asociaron de forma estadísticamente significativa a esta, excepto la histología no endometriode, siendo la extensión tumoral más allá del cuerpo uterino el factor con una mayor asociación con la presencia de GC aórticos positivos. En el modelo de regresión logístico multivariable se mantuvo esta asociación positiva, pero con una mayor incertidumbre, por lo que únicamente la extensión más allá del cuerpo uterino mantuvo su significancia estadística.

**Tabla 6. Factores de riesgo de afectación ganglionar aórtica.** Prevalencia de los factores de riesgo de diseminación linfática en las pacientes con afectación ganglionar aórtica y sin ella. *Odds ratios* (OR) e intervalo de confianza del 95% (IC95%) de la asociación de los factores de riesgo con la afectación ganglionar aórtica, calculada mediante regresión logística univariable y multivariable.

	GC negativo (n=351)	GC positivo (n=25)	OR univariable (IC95%)	OR multivariable (IC95%)
Intercepto; odds	-	-	-	0,02 (0,01; 0,05)
Histología no endometriode	50 (14,2%)	4 (16%)	1,15 (0,38; 3,48)	2,52 (0,53; 11,95)
Grado alto	78 (22,2%)	10 (40%)	2,33 (1,01; 5,4) *	1,46 (0,42; 5,03)
Infiltración miometrial >50%	91 (25,9%)	15 (60%)	6,02 (2,51; 14,41) ***	1,91 (0,71; 5,13)
Tumor no confinado al cuerpo uterino	19 (5,4%)	14 (56%)	22,24 (8,91; 55,54) ***	18,5 (6,41; 53,38) ***

\* Significancia estadística: ( \* )  $p < 0,05$ ; ( \*\* )  $p < 0,01$ ; ( \*\*\* )  $p < 0,001$ .

El modelo de predicción elaborado mostró una discriminación aparente buena con un índice-c (área bajo la curva ROC) de 0,82 y explicaba un 29,33% de la variabilidad en cuanto a la afectación ganglionar aórtica entre distintas pacientes según la  $R^2$ . La calibración aparente del modelo fue perfecta, con un intercepto de 0,0 y una pendiente de 1,0 de la recta de calibración. El error absoluto medio entre el riesgo predicho por el modelo y el riesgo observado fue de 0,01, siendo el error máximo observado de 0,08.



**Figura 4. Gráfica de calibración aparente del modelo de predicción.** Los círculos representan la frecuencia observada para cada cuantil de probabilidad predicha. La línea de regresión sobre estos puntos debe aproximarse a la línea ideal de 45° de pendiente 1 y ordenada en el origen de 0. En la parte inferior del gráfico se muestra la distribución de las probabilidades predichas.

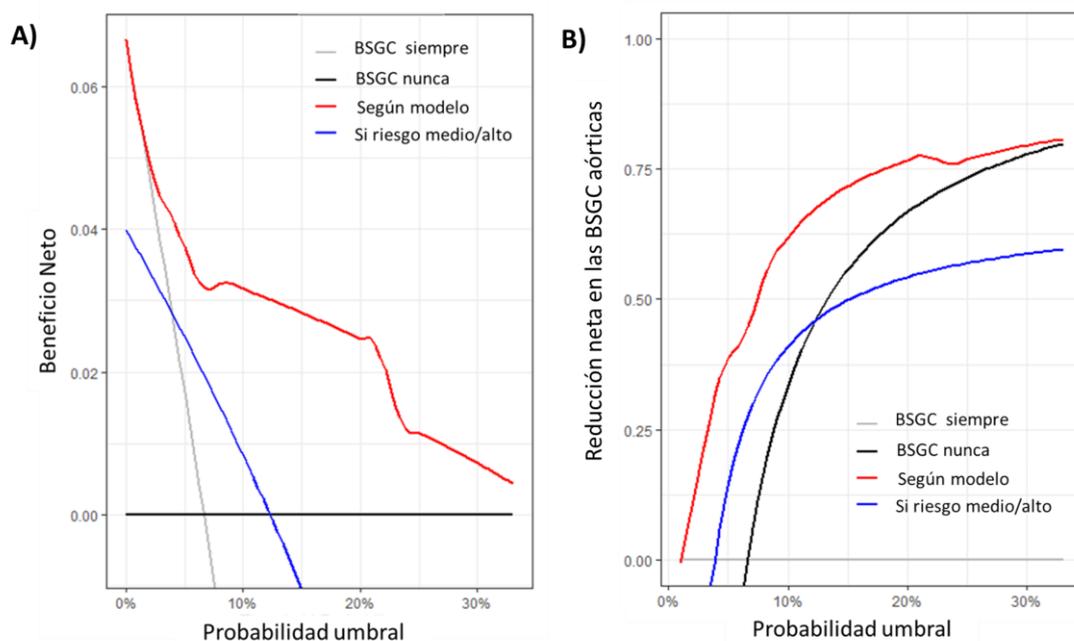
En la validación interna tras los 1000 remuestreos se observó un índice-c corregido del 0,7991, y una  $R^2$  corregida del 0,23. El intercepto de la recta de calibración corregido en la validación interna fue del -0,14, lo que sugiere una sobreestimación global del riesgo por el modelo. La pendiente de la recta de calibración corregida, por otro lado, fue del 0,93, lo que sugiere que el riesgo predicho por el modelo era demasiado extremo, es decir, demasiado bajo para las pacientes con un bajo riesgo de afectación ganglionar y demasiado alto para aquellas con un riesgo alto. La pendiente de la recta de calibración se puede interpretar también como el factor por el cual hay que reducir los coeficientes del modelo para mejorar su calibración. Para recalibrar el modelo, por tanto, se multiplicaron todos los coeficientes de regresión por la pendiente corregida de la recta de calibración. El intercepto se ajustó multiplicando el valor original por la pendiente de calibración y añadiendo el intercepto corregido correspondiente del modelo de calibración. El modelo resultante se empleó para realizar el nomograma y el análisis de curvas de decisiones.

**Tabla 7. Recalibración del modelo original.** Interceptos y coeficiente de la regresión logística crudos y ajustados en forma de *odds ratios* (OR) y sus intervalos de confianza del 95% (IC95%).

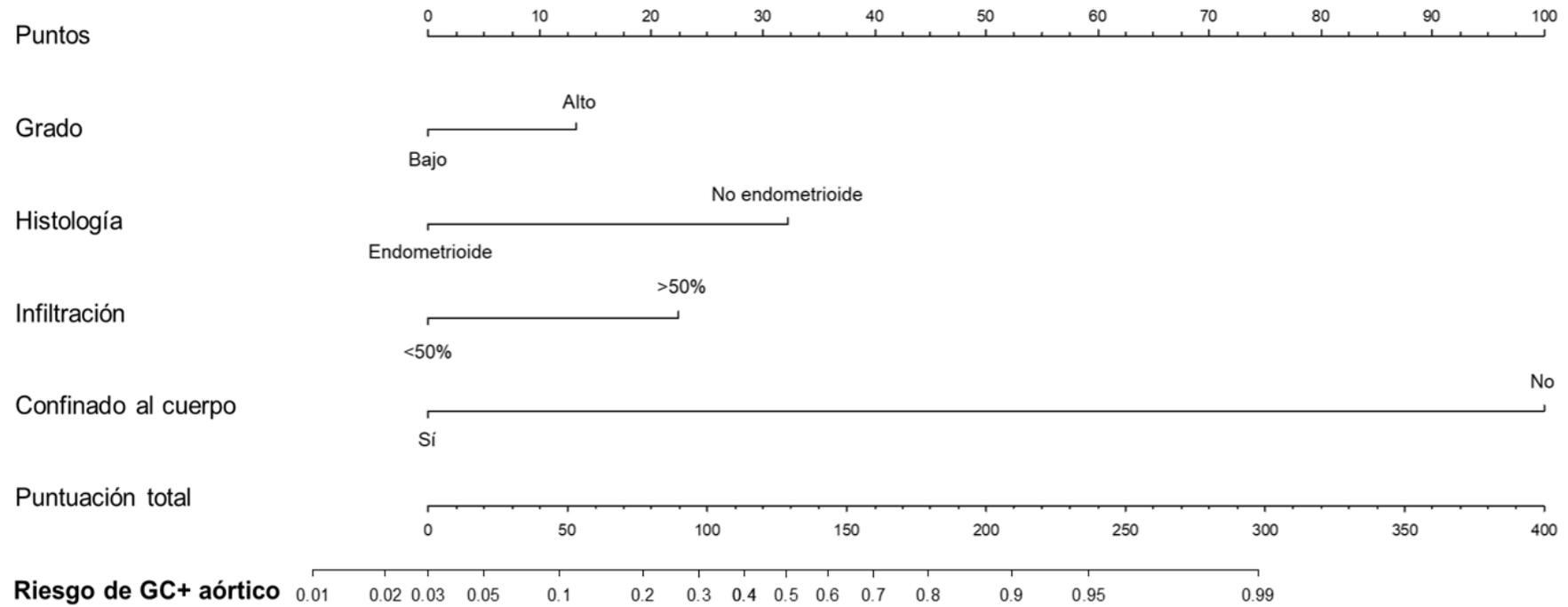
	OR (IC95%) original	OR (IC95%) recalibrado
Intercepto (odds)	0,02 (0,01; 0,05)	0,03 (0,02; 0,06)
Histología no endometriode	2,52 (0,53; 11,95)	2,35 (0,5; 11,15)
Grado alto	1,46 (0,42; 5,03)	1,42 (0,41; 4,89)
Infiltración miometrial >50%	1,91 (0,71; 5,13)	1,82 (0,68; 4,89)
Tumor no confinado al cuerpo uterino	18,5 (6,41; 53,38)	14,87 (5,15; 42,93)

Para estudiar la utilidad clínica del modelo se realizó un análisis de curvas de decisiones de este (Figura 5). Por un lado, se elaboró la gráfica de beneficios netos teniendo como referencia la estrategia de no realizar BSGC en ninguna paciente, como proponen ciertos autores (Figura 5.A). Se puede observar que la estrategia de realizar una BSGC aórtica en función del riesgo dado por el modelo de predicción es superior a realizarla sólo en las pacientes clasificadas preoperatoriamente como de riesgo intermedio o alto, en todo el rango de probabilidades umbrales razonables. El uso del modelo es también superior a la estrategia de realizar la BSGC aórtica a todas las pacientes en la gran mayoría de este rango de probabilidades, siendo comparables ambas estrategias en torno a probabilidades umbrales de 3%. Ello se debe a que esta es la probabilidad mínima predicha por el modelo, por lo que para umbrales inferiores sus resultados son iguales a los de realizar la BSGC siempre.

Por otro lado, se elaboró la gráfica de reducción neta de las intervenciones teniendo como referencia la estrategia de realizar la BSGC aórtica en todas las pacientes, como sucede en el Hospital Universitario Donostia (Figura 5.B). La gráfica permite ver que el uso del modelo de predicción para limitar las BSGC a aquellas pacientes con un riesgo predicho superior a un cierto umbral supondría una reducción importante de búsquedas innecesarias sin pasar por alto ningún caso de afectación ganglionar aórtica, siendo la reducción neta mayor que en caso de no realizar la BSGC aórtica nunca o limitarla a las pacientes categorizadas como de riesgo quirúrgico intermedio o alto.



**Figura 5. Análisis de curvas de decisiones. Curvas de beneficios netos (A) y de reducción neta en las intervenciones (B).** En el eje de abscisas se representa la probabilidad umbral, riesgo límite a partir del cual se consideraría la realización de la BSGC. El beneficio neto es equivalente a la proporción de verdaderos positivos en ausencia de falsos positivos. Así, por ejemplo, el modelo de predicción tiene un beneficio neto de alrededor del 0,03 en la probabilidad umbral del 10%, que sería equivalente a detectar 3 pacientes con afectación ganglionar aórtica sin indicar ninguna BSGC innecesaria por cada 100 pacientes. El valor máximo del beneficio neto es igual a la prevalencia, que se produce cuando el umbral de riesgo es 0 (es decir, no queremos pasar por alto ningún caso con enfermedad cueste lo que cueste), o en cualquier umbral en el que la clasificación sea perfecta (sin falsos positivos ni falsos negativos). La reducción neta en intervenciones por el contrario es equivalente a la proporción de verdaderos negativos en ausencia de falsos negativos, es decir, a la proporción de falsos positivos evitada. Por ejemplo, en la probabilidad umbral del 10% realizar la BSGC en función del riesgo estimado según el modelo de predicción es equivalente a una estrategia que reduzca la tasa de BSGC aórticas alrededor de un 62% sin pasar por alto ningún GC aórtico afecto.



**Figura 6. Nomograma para la predicción de la afectación de ganglios centinela aórticos en mujeres con cáncer de endometrio.** Instrucciones: Localice el grado tumoral determinado por biopsia preoperatoria en el eje “Grado”. Trace una línea recta hacia arriba hasta el eje de “Puntos” para determinar cuántos puntos hacia la probabilidad de ganglios centinela aórticos positivos recibe la paciente por su grado tumoral. Repita el proceso para cada variable. Sume los puntos obtenidos para cada uno de los predictores. Localice la suma final en el eje “Puntuación total”. Trace una línea recta hacia abajo para hallar la probabilidad de la paciente de tener ganglios aórticos positivos.

## 5. DISCUSIÓN

La BSGC se ha introducido como la alternativa a la linfadenectomía tradicional como método de evaluación de la diseminación ganglionar en el CE. En ese sentido, el Hospital Universitario Donostia ha sido un centro que ha integrado esta técnica de forma precoz. Así, este estudio analiza por primera vez el impacto de la adopción de esta técnica como método preferente para el estudio ganglionar en nuestro medio.

Los resultados de este estudio sugieren que el uso de la BSGC como método de estadiaje ganglionar en todas las pacientes independientemente de su riesgo de diseminación prequirúrgico podría ser una estrategia válida para reducir la duración de los ingresos hospitalarios asociados a la intervención quirúrgica del CE. Ello concuerda con estudio observacional de Casarin y colaboradores, que reportaron una menor proporción de pacientes con ingresos de dos o más días de duración con la cirugía robótica con BSGC frente a la misma cirugía seguida de linfadenectomía (76).

A pesar de esta reducción en la duración de los ingresos, no se ha podido demostrar que suponga una reducción en el sangrado medido por la concentración de hemoglobina postoperatoria, lo que sugiere que la diferencia entre la cantidad de sangre perdida entre los dos protocolos es menor que el umbral requerido por un estudio de este tamaño para detectar una diferencia estadísticamente significativa. Tomando como referencia la concentración de hemoglobina postoperatoria media del grupo control y su desviación estándar, con la muestra obtenida se alcanzó una capacidad de detectar con una potencia estadística del 80% diferencias de 0,66 g/dL o aproximadamente 0,25 L de sangre (en la paciente media de este estudio, de 71kg de peso y 1,58 m de altura)(77). Considerando que las pérdidas operatorias fueron de 2,07 g/dL de hemoglobina o 0,7 L de sangre en las pacientes tratadas según el protocolo previo, se requieren reducciones de hasta un tercio del sangrado para ser detectadas de forma consistente en este estudio, por lo que no puede descartarse que existan diferencias sustanciales. Estos hallazgos contrastan con los publicados por en otros artículos en los que la sangre perdida estimada fue menor con la BSGC que con la linfadenectomía (76,78–80). Estas diferencias podrían deberse a una mayor sensibilidad de la estimación directa de las pérdidas hemáticas frente a la medición de la hemoglobina postoperatoria (la mayor de las diferencias reportadas en estos

artículos fue de 0.15 L, por debajo de los 0.25 L necesarios para alcanzar una adecuada potencia estadística en este estudio), o posiblemente a una mayor subjetividad en su estimación con el consecuente riesgo de sesgos. Es discutible que esta medida refleje mejor el impacto clínico del sangrado intraoperatorio que la concentración de hemoglobina postoperatoria, ya que este es uno de los criterios que se tienen en cuenta para determinar la necesidad de transfusiones sanguíneas y otras medidas terapéuticas.

Por otro lado, este estudio ha demostrado una mejoría sustancial en las tasas de detección ganglionar desde que se instaurase como método complementario para asegurar la correcta estadificación ganglionar en las pacientes de menor riesgo hasta la generalización de esta técnica al resto de pacientes. Este aumento puede ser reflejo de la curva de aprendizaje de la BSGC o mejorías en los equipos de búsqueda y de laparoscopia, y posiblemente a una mayor exhaustividad en la búsqueda. De esta forma, si se hubiesen mantenido las tasas de detección previas con el protocolo actual habría que realizar una linfadenectomía en el área no detectada o un estudio intraoperatorio en un 46,17% de pacientes, frente al 26,19% de pacientes actual. Sin embargo, de estas pacientes en las que no se logró una detección del GC en todas las áreas, a ninguna se realizó un estudio de las regiones sin detección. De estas 11 pacientes, en 7 (58,33%) la causa de no detección completa fue la falta de detección aórtica. En estas pacientes, la razón para desestimar la linfadenectomía fue el estado de la paciente, su edad, y, especialmente en los casos sin detección aórtica, por dificultades en el acceso quirúrgico a la aorta.

Una limitación importante de este estudio ha sido la imposibilidad de determinar otras medidas de morbilidad de interés como la tasa de ingresos en cuidados intensivos, de complicaciones quirúrgicas específicas y de reingresos tras el alta, aunque es cierto que la duración de la estancia hospitalaria puede reflejar si ha habido grandes complicaciones postoperatorias y que los estudios publicados reflejan una menor tasa global de complicaciones graves (81). Asimismo, tampoco se ha podido valorar si existe una disminución en la incidencia de linfedema con la BSGC frente a la linfadenectomía, que es una de las principales complicaciones que se desea evitar con esta técnica y la cual sólo se ha medido en un estudio con importantes limitaciones (82).

Otra limitación a tener en cuenta es la naturaleza observacional del estudio, que lo hace más susceptible frente a numerosos sesgos. Si bien es imposible garantizar el perfecto equilibrio en todas las posibles variables confusoras entre ambos grupos, el ajuste estadístico empleado ha demostrado un excelente equilibrio respecto a los factores incluidos, factores que se han considerado los más influyentes en los resultados quirúrgicos por lo que es poco probable que desequilibrios en otros posibles factores confusores menores influyan en los resultados de forma significativa. No obstante, el impacto de la incorporación de la BSGC será determinado en última instancia tras la finalización de los ensayos clínicos aleatorizados en curso.

Además de estudiar el efecto de la introducción de este protocolo en nuestro medio, en este estudio se ha buscado una forma de individualizar la decisión de evaluar la afectación ganglionar aórtica para maximizar la rentabilidad de esta técnica, mediante la elaboración de un modelo de predicción que sugiera un riesgo de afectación ganglionar para guiar a clínicos y pacientes en la toma de decisiones. Así, se ha elaborado también un nomograma que facilite el uso de este modelo. Por otro lado, se ha demostrado también la utilidad clínica de esta estrategia en función del peso relativo que se otorgue a los verdaderos positivos o negativos frente a los falsos positivos o negativos respectivamente.

Sin embargo, se trata sólo del primer paso en el desarrollo de un modelo de predicción que pueda utilizarse en la práctica clínica real. Debido a la baja frecuencia de afectación ganglionar aórtica en este tipo de cáncer, la principal limitación de este estudio es el gran número de pacientes requerido para construir un modelo preciso. Así, si bien se alcanzó el tamaño muestral adecuado para lograr un error de predicción pequeño y diferencias pequeñas entre el ajuste aparente y el ajuste corregido mediante remuestreo, no se logró el número de pacientes adecuado para garantizar un sobreajuste pequeño. En consecuencia, a pesar de haberse intentado minimizar este sesgo mediante remuestreo, no se puede garantizar que el modelo pueda generalizarse correctamente a una muestra distinta a la que se usó para su desarrollo. Además, a pesar de que no se requiere que los coeficientes de regresión sean estadísticamente significativos para que las predicciones obtenidas sean válidas, que no lo sean indica que los intervalos de predicción obtenidos serán muy amplios limitando su utilidad. De esta forma el intervalo de confianza para la predicción del riesgo de una paciente

con un CE endometriode de bajo grado estadio IA es del 1,5 al 6% (se alcanzó el tamaño muestral suficiente para estimar el intercepto con un margen de precisión menor al 5%), el de una paciente con un CE no endometriode de alto grado con infiltración miometrial profunda y extensión más allá del cuerpo uterino es del 1,4 al 99,8%. Por ello, si se quiere llegar a emplear este modelo para guiar la toma de decisiones es necesario en primer lugar conseguir un número mayor de pacientes sobre el cual desarrollar el modelo, y en segundo lugar validarlo y reespecificarlo en otras poblaciones diferentes a la de nuestro medio. Finalmente, si bien se ha intentado aproximar la utilidad clínica de este modelo mediante su beneficio neto en términos de verdaderos positivos, el impacto real sólo podría determinarse tras su aplicación, idealmente en el contexto de un ensayo clínico aleatorizado.

En conclusión, el protocolo de búsqueda ganglionar basado en la BSGC ha supuesto una reducción en la estancia hospitalaria de las pacientes intervenidas de CE, pero aún se necesitan más estudios para medir su impacto en otras complicaciones quirúrgicas y en la mortalidad en el CE. Debido a la dificultad en la búsqueda ganglionar aórtica, en este trabajo se ha presentado el desarrollo de modelos de predicción como una alternativa para seleccionar a aquellas pacientes con una mayor probabilidad de beneficiarse de un estudio más exhaustivo de esta región ganglionar, elaborándose una primera aproximación, y demostrando su utilidad frente a otros criterios de selección de pacientes. Por ello, debería recogerse una muestra de pacientes más extensa y más diversa sobre la cual desarrollar este tipo de modelos para obtenerse una herramienta final que aporte predicciones más fiables, precisas y generalizables con las que guiar la toma de decisiones en cada caso.

## 6. BIBLIOGRAFÍA

1. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin*. 4 de mayo de 2021;71(3):209-49.
2. 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. *Annals of Oncology*. Enero de 2016;27(1):16-41.
3. Bokhman J v. Two pathogenetic types of endometrial carcinoma. *Gynecol Oncol*. febrero de 1983;15(1):10-7.
4. Murali R, Soslow RA, Weigelt B. Classification of endometrial carcinoma: more than two types. *Lancet Oncol*. Junio de 2014;15(7):e268-78.
5. World Health Organization. WHO Classification of Tumours: Female Genital Tumours. 5.<sup>a</sup> ed. WHO Classification of Tumours Editorial Board, editor. Vol. 6. Geneva, Switzerland; 2020. 246-247 p.
6. Gilks CB, Oliva E, Soslow RA. Poor Interobserver Reproducibility in the Diagnosis of High-grade Endometrial Carcinoma. *American Journal of Surgical Pathology*. Junio de 2013;37(6):874-81.
7. Han G, Sidhu D, Duggan MA, Arseneau J, Cesari M, Clement PB, et al. Reproducibility of histological cell type in high-grade endometrial carcinoma. *Modern Pathology*. 28 de diciembre de 2013;26(12):1594-604.
8. Levine DA, The Cancer Genome Atlas Research Network. Integrated genomic characterization of endometrial carcinoma. *Nature*. 2 de mayo de 2013;497(7447):67-73.
9. Talhouk A, McConechy MK, Leung S, Li-Chang HH, Kwon JS, Melnyk N, et al. A clinically applicable molecular-based classification for endometrial cancers. *Br J Cancer*. 30 de julio de 2015;113(2):299-310.
10. Cosgrove CM, Trichtler DL, Cohn DE, Mutch DG, Rush CM, Lankes HA, et al. An NRG Oncology/GOG study of molecular classification for risk prediction in endometrioid endometrial cancer. *Gynecol Oncol*. Enero de 2018;148(1):174-80.
11. Karnezis AN, Leung S, Magrill J, McConechy MK, Yang W, Chow C, et al. Evaluation of endometrial carcinoma prognostic immunohistochemistry markers in the context of molecular classification. *J Pathol Clin Res*. Octubre de 2017;3(4):279-93.
12. Stelloo E, Nout RA, Osse EM, Jürgenliemk-Schulz IJ, Jobsen JJ, Lutgens LC, et al. Improved Risk Assessment by Integrating Molecular and Clinicopathological Factors in Early-stage Endometrial Cancer—Combined Analysis of the PORTEC Cohorts. *Clinical Cancer Research*. 15 de agosto de 2016;22(16):4215-24.

13. Talhouk A, McConechy MK, Leung S, Yang W, Lum A, Senz J, et al. Confirmation of ProMise: A simple, genomics-based clinical classifier for endometrial cancer. *Cancer*. 1 de marzo de 2017;123(5):802-13.
14. McAlpine J, Leon-Castillo A, Bosse T. The rise of a novel classification system for endometrial carcinoma; integration of molecular subclasses. *J Pathol*. Abril de 2018;244(5):538-49.
15. León-Castillo A, Gilvazquez E, Nout R, Smit VT, McAlpine JN, McConechy M, et al. Clinicopathological and molecular characterisation of 'multiple-classifier' endometrial carcinomas. *J Pathol*. 12 de marzo de 2020;250(3):312-22.
16. Wortman BG, Bosse T, Nout RA, Lutgens LCHW, van der Steen-Banasik EM, Westerveld H, et al. Molecular-integrated risk profile to determine adjuvant radiotherapy in endometrial cancer: Evaluation of the pilot phase of the PORTEC-4a trial. *Gynecol Oncol*. Octubre de 2018;151(1):69-75.
17. Shepherd JH. Revised FIGO staging for gynaecological cancer. *BJOG*. Agosto de 1989;96(8):889-92.
18. Creasman W. Revised FIGO staging for carcinoma of the endometrium. *International Journal of Gynecology & Obstetrics*. Mayo de 2009;105(2):109-109.
19. Concin N, Matias-Guiu X, Vergote I, Cibula D, Mirza MR, Marnitz S, et al. ESGO/ESTRO/ESP guidelines for the management of patients with endometrial carcinoma. *International Journal of Gynecologic Cancer*. Enero de 2021;31(1):12-39.
20. Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia. *Oncoguía SEGO: Cáncer de endometrio 2022*. *Progresos de obstetricia y ginecología*. 2023.
21. Whitney C, Spirtos N. *Gynecologic Oncology Group Surgical Procedures Manual*. Gynecologic Oncology Group, editor. Philadelphia; 2009.
22. 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*. Abril de 2008;109(1):11-8.
23. Benedetti Panici P, 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. *JNCI Journal of the National Cancer Institute*. 3 de diciembre de 2008;100(23):1707-16.
24. Kitchener H, Swart AM, Qian Q, Parmar MK, ASTEC study group. Efficacy of systematic pelvic lymphadenectomy in endometrial cancer (MRC ASTEC trial): a randomised study. *The Lancet*. Enero de 2009;373(9658):125-36.
25. Zheng Y, Yang X, Liang Y, Zhang T, Chen J, Li Y, et al. Effects of lymphadenectomy among women with stage IA endometrial cancer: a SEER database analysis. *Future Oncology*. Julio de 2019;15(19):2251-66.
26. Bougherara L, Azaïs H, Béhal H, Canlorbe G, Ballester M, Bendifallah S, et al. Does lymphadenectomy improve survival in patients with intermediate risk endometrial

- cancer? A multicentric study from the FRANCOGYN Research Group. *International Journal of Gynecologic Cancer*. Febrero de 2019;29(2):282-9.
27. Frost JA, Webster KE, Bryant A, Morrison J. Lymphadenectomy for the management of endometrial cancer. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2 de octubre de 2017;
  28. 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. *International Journal of Gynecologic Cancer*. Febrero de 2019;29(2):312-9.
  29. Beesley VL, Rowlands IJ, Hayes SC, Janda M, O'Rourke P, Marquart L, et al. Incidence, risk factors and estimates of a woman's risk of developing secondary lower limb lymphedema and lymphedema-specific supportive care needs in women treated for endometrial cancer. *Gynecol Oncol*. Enero de 2015;136(1):87-93.
  30. Dowdy SC, Borah BJ, Bakkum-Gamez JN, Weaver AL, McGree ME, Haas LR, et al. Prospective assessment of survival, morbidity, and cost associated with lymphadenectomy in low-risk endometrial cancer. *Gynecol Oncol*. Octubre de 2012;127(1):5-10.
  31. Mariani A, Webb MJ, Keeney GL, Haddock MG, Calori G, Podratz KC. Low-risk corpus cancer: Is lymphadenectomy or radiotherapy necessary? *Am J Obstet Gynecol*. Junio de 2000;182(6):1506-19.
  32. Kilts TP, Glaser GE, Langstraat CL, Kumar A, Weaver AL, Mc Gree ME, et al. Comparing risk stratification criteria for predicting lymphatic dissemination in endometrial cancer. *Gynecol Oncol*. Octubre de 2019;155(1):21-6.
  33. Lefringhouse JR, Elder JW, Baldwin LA, Miller RW, DeSimone CP, van Nagell JR, et al. Prospective validation of an intraoperative algorithm to guide surgical staging in early endometrial cancer. *Gynecol Oncol*. Abril de 2017;145(1):50-4.
  34. Dogan NU, Dogan S, Favero G, Köhler C, Dursun P. The Basics of Sentinel Lymph Node Biopsy: Anatomical and Pathophysiological Considerations and Clinical Aspects. *J Oncol*. 29 de julio de 2019;2019:1-10.
  35. 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*. Agosto de 1996;62(2):169-73.
  36. 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*. Mayo de 2017;145(2):256-61.
  37. Du J, Li Y, Wang Q, Batchu N, Zou J, Sun C, et al. Sentinel lymph node mapping in gynecological oncology (Review). *Oncol Lett*. 18 de octubre de 2017;14(6):7669-75.

38. Ruscito I, Gasparri ML, Braicu EI, Bellati F, Raio L, Sehouli J, et al. Sentinel Node Mapping in Cervical and Endometrial Cancer: Indocyanine Green Versus Other Conventional Dyes—A Meta-Analysis. *Ann Surg Oncol*. 9 de octubre de 2016;23(11):3749-56.
39. Papadia A, Zapardiel I, Bussi B, Ghezzi F, Ceccaroni M, de Ponti E, et al. Sentinel lymph node mapping in patients with stage I endometrial carcinoma: a focus on bilateral mapping identification by comparing radiotracer Tc99m with blue dye versus indocyanine green fluorescent dye. *J Cancer Res Clin Oncol*. 3 de marzo de 2017;143(3):475-80.
40. 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*. 23 de agosto de 2016;23(8):2522-8.
41. 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. *International Journal of Gynecologic Cancer*. 4 de marzo de 2019;29(3):513-7.
42. Cormier B, Rozenholc AT, Gotlieb W, Plante M, Giede C. Sentinel lymph node procedure in endometrial cancer: A systematic review and proposal for standardization of future research. *Gynecol Oncol*. Agosto de 2015;138(2):478-85.
43. Abu-Rustum NR. Sentinel Lymph Node Mapping for Endometrial Cancer: A Modern Approach to Surgical Staging. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network*. febrero de 2014;12(2):288-97.
44. Schwartz GF, Giuliano AE, Veronesi U. Proceedings of the Consensus Conference on the role of sentinel lymph node biopsy in carcinoma of the breast, April 19-22, 2001, Philadelphia, Pennsylvania. *Cancer*. 15 de mayo de 2002;94(10):2542-51.
45. Bogani G, Mariani A, Paolini B, Ditto A, Raspagliesi F. Low-volume disease in endometrial cancer: The role of micrometastasis and isolated tumor cells. *Gynecol Oncol*. junio de 2019;153(3):670-5.
46. René Franklin C, Tanner EJ. Where Are We Going with Sentinel Lymph Node Mapping in Gynecologic Cancers? *Curr Oncol Rep*. 13 de diciembre de 2018;20(12):96.
47. 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*. Agosto de 2017;146(2):405-15.
48. Tsujimoto M, Nakabayashi K, Yoshidome K, Kaneko T, Iwase T, Akiyama F, et al. One-step Nucleic Acid Amplification for Intraoperative Detection of Lymph Node Metastasis in Breast Cancer Patients. *Clinical Cancer Research*. 15 de agosto de 2007;13(16):4807-16.

49. Raffone A, Travaglino A, Santoro A, Esposito I, Angelico G, Spadola S, et al. Accuracy of One-Step Nucleic Acid Amplification in Detecting Lymph Node Metastases in Endometrial Cancer. *Pathology & Oncology Research*. 23 de octubre de 2020;26(4):2049-56.
50. Monterossi G, Buca D, Dinoi G, la Fera E, Zannoni GF, Spadola S, et al. Intra-operative assessment of sentinel lymph node status by one-step nucleic acid amplification assay (OSNA) in early endometrial cancer: a prospective study. *International Journal of Gynecologic Cancer*. Julio de 2019;29(6):1016-20.
51. Košťun J, Pešta M, Sláma J, Slunéčko R, Vlasák P, Bouda J, et al. One-step nucleic acid amplification vs ultrastaging in the detection of sentinel lymph node metastasis in endometrial cancer patients. *J Surg Oncol*. Marzo de 2019;119(3):361-9.
52. Tranoulis A, Georgiou D, Yap J, Attard-Montalto S, Twigg J, Elattar A, et al. The evolving role of one-step nucleic acid amplification (OSNA) for the intra-operative detection of lymph node metastases: A diagnostic accuracy meta-analysis. *European Journal of Surgical Oncology*. Junio de 2021;47(6):1233-43.
53. Deambrogio C, Castellano I, Paganotti A, Zorini EO, Corsi F, Bussone R, et al. A new clinical cut-off of cytokeratin 19 mRNA copy number in sentinel lymph node better identifies patients eligible for axillary lymph node dissection in breast cancer. *J Clin Pathol*. Agosto de 2014;67(8):702-6.
54. ClinicalTrials.gov. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US). 2000, Identificador NCT02598219. Evaluation of Sentinel Node Policy in Early Stage Endometrial Carcinomas at Intermediate and High Risk of Recurrence. (SENTIRAD) [Internet]. 2015 [citado 12 de octubre de 2022]. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT02598219>
55. ClinicalTrials.gov. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US). 2000., Identificador NCT04073706. Sentinel Node Biopsy in Endometrial Cancer (ENDO-3) [Internet]. 2019 [citado 12 de octubre de 2022]. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04073706>
56. ClinicalTrials.gov. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US). 2000, Identificador NCT03366051. Sentinel lymph node mapping versus sentinel lymph node mapping with systematic lymphadenectomy in endometrial cancer: an open-label, non-inferiority, randomized trial (ALICE trial) [Internet]. [citado 8 de abril de 2023]. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT03366051>
57. Gorostidi M, Ruiz R, Cespedes J, Jaunarena I, Cobas P, Lekuona A, et al. Aortic sentinel node detection in endometrial cancer: 6 year prospective study. *J Gynecol Obstet Hum Reprod*. Abril de 2023;102584.
58. Kumar S, Podratz KC, Bakkum-Gamez JN, Dowdy SC, Weaver AL, McGree ME, et al. Prospective assessment of the prevalence of pelvic, paraaortic and high paraaortic lymph node metastasis in endometrial cancer. *Gynecol Oncol*. Enero de 2014;132(1):38-43.

59. Koskas M, Fournier M, Vanderstraeten A, Walker F, Timmerman D, Vergote I, et al. Evaluation of models to predict lymph node metastasis in endometrial cancer: A multicentre study. *Eur J Cancer*. Julio de 2016;61:52-60.
60. Dong Y, Cheng Y, Tian W, Zhang H, Wang Z, Li X, et al. An Externally Validated Nomogram for Predicting Lymph Node Metastasis of Presumed Stage I and II Endometrial Cancer. *Front Oncol*. 14 de noviembre de 2019;9.
61. Ruiz R, Gorostidi M, Jaunarena I, Cobas P, Lekuona A. Maximizing sentinel node detection in endometrial cancer with dual cervical and transcervical fundal indocyanine green injection: 5-year single-center prospective study. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*. Junio de 2021;261:59-64.
62. R Core Team. R: A language and environment for statistical computing. Viena, Austria: R Foundation for Statistical Computing; 2022.
63. Greifer N. WeightIt: Weighting for Covariate Balance in Observational Studies. R package version 0.13.1. 2022.
64. Lumley T. survey: analysis of complex survey samples. R package version 4.0. 2020.
65. Fong C, Ratkovic M, Imai K. CBPS: Covariate Balancing Propensity Score. R package version 0.23. 2022.
66. Harrell FE. rms: Regression Modeling Strategies. R package version 6.5-0. 2023.
67. Sjoberg DD. dcurves: Decision Curve Analysis for Model Evaluation. R package version 0.4.0. 2022.
68. Cole SR, Hernan MA. Constructing Inverse Probability Weights for Marginal Structural Models. *Am J Epidemiol*. 15 de julio de 2008;168(6):656-64.
69. Austin PC, Stuart EA. Moving towards best practice when using inverse probability of treatment weighting (IPTW) using the propensity score to estimate causal treatment effects in observational studies. *Stat Med*. 10 de diciembre de 2015;34(28):3661-79.
70. Austin PC. An Introduction to Propensity Score Methods for Reducing the Effects of Confounding in Observational Studies. *Multivariate Behav Res*. 31 de mayo de 2011;46(3):399-424.
71. Robins JM, Hernán MÁ, Brumback B. Marginal Structural Models and Causal Inference in Epidemiology. *Epidemiology*. Septiembre de 2000;11(5):550-60.
72. Steyerberg EW. *Clinical Prediction Models*. New York, NY: Springer New York; 2009.
73. Vickers AJ, Cronin AM, Elkin EB, Gonen M. Extensions to decision curve analysis, a novel method for evaluating diagnostic tests, prediction models and molecular markers. *BMC Med Inform Decis Mak*. 26 de diciembre de 2008;8(1):53.
74. Van Calster B, Wynants L, Verbeek JFM, Verbakel JY, Christodoulou E, Vickers AJ, et al. Reporting and Interpreting Decision Curve Analysis: A Guide for Investigators. *Eur Urol*. Diciembre de 2018;74(6):796-804.

75. Riley RD, Ensor J, Snell KIE, Harrell FE, Martin GP, Reitsma JB, et al. Calculating the sample size required for developing a clinical prediction model. *BMJ*. 18 de marzo de 2020;m441.
76. Casarin J, Multinu F, Tortorella L, Cappuccio S, Weaver AL, Ghezzi F, et al. Sentinel lymph node biopsy for robotic-assisted endometrial cancer staging: further improvement of perioperative outcomes. *International Journal of Gynecologic Cancer*. Enero de 2020;30(1):41-7.
77. Gross JB. Estimating Allowable Blood Loss. *Anesthesiology*. 1 de marzo de 1983;58(3):277-80.
78. Matanes E, Eisenberg N, Mitric C, Yasmeen A, Ismail S, Raban O, et al. Surgical and oncological outcomes of sentinel lymph node sampling in elderly patients with intermediate to high-risk endometrial carcinoma. *International Journal of Gynecologic Cancer*. Julio de 2022;32(7):875-81.
79. Matanes E, Eisenberg N, Amajoud Z, Gupta V, Yasmeen A, Ismail S, et al. Sentinel Lymph Node Sampling as an Alternative to Lymphadenectomy in Patients With Endometrial Cancer and Obesity. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Canada*. Octubre de 2021;43(10):1136-1144.e1.
80. Imboden S, Mereu L, Siegenthaler F, Pellegrini A, Papadia A, Tateo S, et al. Oncological safety and perioperative morbidity in low-risk endometrial cancer with sentinel lymph-node dissection. *European Journal of Surgical Oncology*. Septiembre de 2019;45(9):1638-43.
81. Capozzi VA, Riemma G, Rosati A, Vargiu V, Granese R, Ercoli A, et al. Surgical complications occurring during minimally invasive sentinel lymph node detection in endometrial cancer patients. A systematic review of the literature and metanalysis. *European Journal of Surgical Oncology*. Agosto de 2021;47(8):2142-9.
82. 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*. Enero de 2020;156(1):147-53.