

UNIVERSIDAD DE COSTA RICA  
SISTEMA DE ESTUDIOS DE POSGRADO

**EL USO DE GANGLIO CENTINELA COMO PROCEDIMIENTO PARA EL  
MANEJO DE PACIENTES CON CÁNCER DE ENDOMETRIO**

Tesis sometida a la consideración de la Comisión del Programa de Estudios  
Posgrado de Especialidades Médicas de la Universidad de Costa Rica, como  
requisito parcial para optar al grado y título de  
Especialidad en Anatomía Patológica.

Fabiana Coghi Reyes

Ciudad Universitaria Rodrigo Facio, Costa Rica

2018

## **AGRADECIMIENTOS**

Agradezco a mi familia, en especial a mi esposo por su gran amor, comprensión e inmenso apoyo en todos los aspectos de mi vida.

Gracias a aquellos patólogos y compañeros del servicio de Patología del Hospital Rafael Ángel Calderón Guardia, que me brindaron su apoyo y conocimiento para finalizar mi residencia y este trabajo de tesis en forma exitosa.

“Tesis sometida a la consideración de la Comisión del Programa de Estudios  
Posgrado de Especialidades Médicas de la Universidad de Costa Rica, como  
requisito parcial para optar al grado y título de Especialidad en Anatomía  
Patológica.”

---

Dr. Pedro Madriz de Haan

**Director de Tesis**

---

Dra. Sylvia María Molina Mainieri

**Asesora**

---

Dra. Eva Moreno Medina

**Directora Programa de Posgrado en Anatomía Patológica**

---

Dra. Fabiana Coghi Reyes

**Candidata**

## TABLA DE CONTENIDOS

|  |      |
|--|------|
| AGRADECIMIENTOS .....  | ii   |
| LISTA DE CUADROS .....   | vii  |
| LISTA DE FIGURAS .....   | viii |
| LISTA DE ABREVIATURAS.....   | ix   |
| CAPÍTULO 1: INTRODUCCIÓN .....   | 1    |
| Planteamiento del problema .....   | 1    |
| Objetivo General.....  | 3    |
| Objetivos Específicos.....   | 3    |
| Justificación .....  | 3    |
| Antecedentes.....  | 4    |
| CAPITULO 2: MARCO REFERENCIAL.....   | 6    |
| Epidemiología .....  | 6    |
| Clasificación del cáncer de endometrio y asociación a factores de riesgo ..... | 7    |
| Factores de riesgo para cáncer de endometrio .....                             | 9    |
| 1. Edad.....   | 9    |
| 2. Raza.....   | 9    |
| 3. Factores socioeconómicos.....   | 9    |
| 4. Antecedentes familiares y factores genéticos .....                          | 10   |
| 5. Hiperestrogenismo .....   | 10   |
| 6. Menarquia precoz y menopausia tardía .....                                  | 10   |
| 7. Nuliparidad.....  | 11   |
| 8. Infertilidad .....  | 11   |
| 9. Obesidad.....   | 11   |
| 10. Dieta .....  | 11   |
| 11. Diabetes mellitus .....  | 12   |
| 12. Tamoxifeno .....   | 12   |
| 13. Radioterapia .....   | 12   |
| Clasificación molecular del cáncer de endometrio.....                          | 13   |
| Alteraciones genéticas con aumento de riesgo para cáncer de endometrio.....    | 16   |
| Reporte histopatológico .....  | 17   |
| Tipos histológicos .....   | 17   |

|  |    |
|--|----|
| 1. Adenocarcinoma de tipo endometriode.....  | 18 |
| 2. Adenocarcinoma de tipo endometriode con diferenciación escamosa....   | 19 |
| 3. Adenocarcinoma de tipo endometriode con diferenciación secretora .....  | 19 |
| 4. Adenocarcinoma mucinoso.....  | 20 |
| 5. Carcinoma seroso de endometrio .....  | 20 |
| 6. Carcinoma de células claras .....   | 21 |
| Grado histológico.....   | 22 |
| Tamaño del tumor.....  | 24 |
| Invasión de miometrio.....   | 25 |
| Compromiso del segmento inferior del cuerpo uterino.....   | 26 |
| Invasión del estroma cervical.....   | 26 |
| Márgenes de resección quirúrgica .....   | 27 |
| Compromiso de serosa uterina y presencia de enfermedad extrauterina .....  | 27 |
| Invasión linfoscavular.....  | 27 |
| Líquido peritoneal .....   | 28 |
| Ganglios linfáticos: pélvicos y paraaórticos .....   | 28 |
| Estadio patológico del cáncer de endometrio .....  | 28 |
| Categorías de riesgo de recurrencia.....   | 31 |
| Estadíaie quirúrgico completo (según la guía de práctica clínica oncológica de neoplasias de útero de NCCN 2018) ..... | 33 |
| Ganglio Centinela .....  | 34 |
| Drenaje Linfático .....  | 35 |
| Sitios de inyección de trazadores .....  | 35 |
| Técnica Quirúrgica (según la guía de práctica clínica oncológica de neoplasias de útero de NCCN 2018) .....            | 35 |
| Procesamiento.....   | 37 |
| Ultraestadíaie .....   | 37 |
| Metástasis.....  | 38 |
| Tratamiento de cáncer de endometrio .....  | 40 |
| Enfermedad limitada a cuerpo uterino .....   | 41 |
| Sospecha o evidencia macroscópica de compromiso cervical .....   | 43 |
| Sospecha de enfermedad extrauterina .....  | 44 |
| Carcinomas de tipo II.....   | 45 |

|   |    |
|---|----|
| Linfadenectomía .....   | 46 |
| CAPITULO III: METODOLOGÍA.....  | 48 |
| CAPITULO IV: ANÁLISIS.....  | 50 |
| Concepto de ganglio centinela en cáncer de endometrio .....                                       | 50 |
| Linfedema, principal comorbilidad asociada a linfadenectomía .....                                | 51 |
| Criterios de inclusión para realizar ganglio centinela en pacientes con cáncer de endometrio..... | 53 |
| Técnica quirúrgica para realizar el mapeo de ganglio centinela en cáncer de endometrio.....       | 53 |
| Procesamiento de la biopsia definitiva de ganglio linfático centinela .....                       | 57 |
| Detección de metástasis.....  | 59 |
| Procesamiento de ultraestadiaje en ganglio linfático centinela.....                               | 59 |
| Biopsia por congelación de ganglio linfático centinela .....                                      | 61 |
| CAPÍTULO V. CONCLUSIONES .....  | 63 |
| REFERENCIAS.....  | 65 |

## LISTA DE CUADROS

|   |    |
|---|----|
| <b>Cuadro 1.</b> Clasificación dicotómica del cáncer de endometrio según Bokhman ....   | 8  |
| <b>Cuadro 2.</b> Características de los cuatro grupos moleculares para carcinoma de endometrio de tipo endometriode y seroso .....  | 15 |
| <b>Cuadro 3.</b> Gradación histológica de los carcinomas de cuerpo uterino.....   | 23 |
| <b>Cuadro 4.</b> Sistema de estadiaje para la extensión del tumor primario (T) TNM ...  | 29 |
| <b>Cuadro 5.</b> Sistema de estadiaje para el compromiso de ganglio linfáticos regionales (N) TNM.....                              | 30 |
| <b>Cuadro 6.</b> Sistema de estadiaje FIGO para cáncer de endometrio .....  | 31 |
| <b>Cuadro 7.</b> Factores de riesgo de mal pronóstico para cáncer de endometrio según SEGO.....                                     | 32 |
| <b>Cuadro 8.</b> Categorías de riesgo de recurrencia del cáncer de endometrio .....   | 33 |
| <b>Cuadro 9.</b> Clasificación de ganglios linfáticos centinela según el tamaño de la metástasis.....                               | 39 |
| <b>Cuadro 10.</b> Esquema de tratamiento adyuvante en pacientes con estadio patológico I con histología de tipo endometriode .....  | 42 |
| <b>Cuadro 11.</b> Esquema de tratamiento adyuvante en pacientes con estadio patológico II con histología de tipo endometriode ..... | 44 |
| <b>Cuadro 12.</b> Tratamiento adyuvante de elección para cáncer de endometrio Tipo II .....   | 46 |
| <b>Cuadro 13.</b> Algoritmo para ganglio linfático centinela durante estadiaje quirúrgico en cáncer de endometrio .....             | 54 |
| <b>Cuadro 14.</b> Estudios de ganglio centinela en cáncer de endometrio con ultraestadiaje.....                                     | 58 |

## LISTA DE FIGURAS

|   |    |
|---|----|
| <b>Figura 1.</b> Adenocarcinoma de endometrio de tipo endometriode grado 2 de la FIGO .....                                 | 18 |
| <b>Figura 2.</b> Adenocarcinoma de endometrio de tipo endometriode grado 1 de la FIGO .....                                 | 18 |
| <b>Figura 3.</b> Adenocarcinoma de endometrio de tipo endometriode grado 1 de la FIGO con diferenciación escamosa .....     | 19 |
| <b>Figura 4.</b> Adenocarcinoma de endometrio de tipo secretor grado 2 de la FIGO ..  | 20 |
| <b>Figura 5.</b> Adenocarcinoma de endometrio de tipo mucinoso grado 1 de la FIGO   | 20 |
| <b>Figura 6.</b> Carcinoma seroso de endometrio .....   | 21 |
| <b>Figura 7.</b> Carcinoma seroso de endometrio .....   | 21 |
| <b>Figura 8.</b> Carcinoma de células claras de endometrio .....  | 22 |
| <b>Figura 9.</b> Carcinoma de células claras de endometrio .....  | 22 |
| <b>Figura 10.</b> Esquema para medición de invasión del miometrio .....   | 26 |
| <b>Figura 11.</b> Sitios comunes de inyecciones cervicales para el mapeo de ganglio centinela en cáncer de endometrio ..... | 36 |
| <b>Figura 12.</b> Localización de ganglios linfáticos centinelas .....  | 37 |
| <b>Figura 13.</b> Guía inicial para tratamiento según los primeros hallazgos clínicos ...                                   | 41 |
| <b>Figura 14.</b> Tratamiento adyuvante de elección para los estadios III y IV con histología de tipo endometriode .....    | 45 |
| <b>Figura 15.</b> Descripción gráfica de dos métodos utilizados en estudio realizado en el MD Anderson Cancer Center .....  | 61 |

## LISTA DE ABREVIATURAS

AJCC: Comité Americano sobre el Cáncer (American Joint Committee on Cancer)

CAP: Colegio Americano de Patólogos (College of American Pathologists)

EBRT: radioterapia de haz externo

FIGO: Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia

HR: histerectomía radical

HT: histerectomía total

HTA: histerectomía total abdominal

ICG: verde indocianina

MGC: mapeo de ganglio centinela

NCCN: Comprehensive Cancer Network

POLE: Tumores ultramutados en polimerasa

SEGO: Sociedad Europea de Oncología Médica

SOB: salpingooforectomía bilateral

TCGA: The Cancer Genome Atlas

## CAPÍTULO 1: INTRODUCCIÓN

### Planteamiento del problema

El cáncer de endometrio es el tumor maligno ginecológico más frecuente y representa el 6% de todos los tumores malignos en los países occidentales <sup>1</sup>. El 75% de los casos se da en mujeres en edad postmenopáusica y tiene una edad media de presentación de 63 años <sup>2</sup>. En Costa Rica, según las últimas estadísticas publicadas en el Registro Nacional de Tumores, el cáncer de endometrio fue el tercer tumor maligno ginecológico más frecuente en el 2014. Su tasa de incidencia total fue de 8,93 por cada 100,000 mujeres, con la mayor tasa de incidencia de 49,75 en el grupo etario entre los 60 y 64 años <sup>3</sup>.

Según la clasificación de Bokhman, el cáncer de endometrio se divide en tipo I y tipo II. El tipo I o carcinoma endometriode, representa alrededor del 80 % de todos los cáncer de endometrio y está asociado a varios factores de riesgo <sup>2</sup>. Adicionalmente, existe un aumento en la incidencia de cáncer de endometrio y se atribuye principalmente al incremento de los factores de riesgo como la obesidad <sup>4</sup> y nuliparidad<sup>5</sup>.

La mayoría de las mujeres con cáncer tipo I, o de bajo riesgo, presenta la enfermedad en estadio temprano a la hora del diagnóstico <sup>6</sup>. Debido a que la mayoría de las mujeres son diagnosticadas tempranamente, la sobrevida es de 75% a los 5 años <sup>5</sup>.

Para el cáncer de endometrio se debe realizar el estadiaje quirúrgico completo, el cual implica realizar histerectomía, salpingo ooforectomía bilateral con valoración de ganglios pélvicos y para aórticos bilaterales <sup>7</sup>, como procedimiento rutinario. Sin embargo, realizar la linfadenectomía durante el estadiaje quirúrgico, es un tema controversial <sup>8</sup>, principalmente en los casos de cáncer de endometrio de bajo riesgo y en estadio clínicamente temprano <sup>9</sup>. Esto se debe a que existen estudios que no

han logrado demostrar si la linfadenectomía rutinaria en estas pacientes, tiene beneficio en la supervivencia <sup>10,11</sup>, o conlleva a algún beneficio terapéutico <sup>5</sup>.

Por ello, diferentes autores proponen omitir la linfadenectomía completa en pacientes que no presenten invasión al miometrio, con un cáncer de endometrio de bajo grado y sin evidencia de diseminación extrauterina de la enfermedad, sin invasión linfovascular o un tamaño tumoral menor a 2cm <sup>12</sup>. Por otro lado, en los casos de cáncer de endometrio de alto riesgo, se propone realizar linfadenectomía extensa, basados en los resultados de la biopsia diagnóstica del tumor y biopsia por congelación intraoperatoria <sup>13</sup> en los que se reportan los factores pronósticos y de recurrencia <sup>14</sup>.

La guía de la Comprehensive Cancer Network (NCCN) sugiere evaluar el ganglio centinela con ultraestadiaje, por lo cual el análisis de la biopsia por congelación no se realiza rutinariamente <sup>4</sup>. A pesar de esto, se estima que la biopsia por congelación podrá mejorar los beneficios de este abordaje <sup>15</sup>, y se encuentra bajo investigación.

El aporte al manejo del cáncer de endometrio, que brinda el reporte histopatológico de la linfadenectomía, informa acerca del riesgo de recurrencia de la enfermedad y ayuda a tomar decisiones clínicas sobre tratamiento adyuvante en pacientes de alto riesgo <sup>16</sup>.

El ganglio linfático centinela se ha propuesto como una alternativa a la linfadenectomía completa. Además, permite obtener la información necesaria para el estadiaje de ganglios linfáticos, tomar decisiones terapéuticas y al mismo tiempo, reducir cualquier daño colateral asociado al procedimiento <sup>17</sup>.

## **Objetivo General**

Justificar el uso de ganglio centinela como procedimiento para el manejo de pacientes con cáncer de endometrio.

## **Objetivos Específicos**

1. Presentar el concepto de ganglio centinela en cáncer de endometrio.
2. Presentar linfedema como la comorbilidad principalmente asociada a linfadenectomía.
3. Indicar los criterios de inclusión para realizar ganglio centinela en pacientes con cáncer de endometrio.
4. Describir la técnica quirúrgica para realizar el mapeo de ganglio centinela en cáncer de endometrio.
5. Presentar el procesamiento de la biopsia por congelación, biopsia definitiva y ultraestadiaje de ganglio centinela en el servicio de anatomía patológica.

## **Justificación**

La diseminación del cáncer de endometrio se da a través de la infiltración directa de la pared del miometrio, extendiéndose a cérvix y produciendo enfermedad metastásica principalmente a los ganglios linfáticos pélvicos <sup>18</sup>. En la mayoría de los casos, el riesgo de enfermedad metastásica a ganglios linfáticos es menor al 10%, principalmente en pacientes con carcinoma de endometrio de bajo riesgo que tienen infiltración menor al 50% del espesor total del miometrio <sup>19</sup>. Con menor frecuencia se desarrolla metástasis directamente a ganglios linfáticos para aórticos <sup>20</sup>.

Las complicaciones después del estadiaje quirúrgico impacta la calidad de vida de las pacientes <sup>21</sup>. El linfedema de extremidades es la complicación más común después de una linfadenectomía pélvica y para aórtica completa, seguida de linfoceles <sup>22</sup> y daño del nervio genito femoral <sup>23</sup>. Esta disección ganglionar se asocia

además, a un mayor aumento de tiempo quirúrgico, pérdida de volumen sanguíneo y morbilidad en los 30 días posteriores al procedimiento <sup>23</sup>.

Para reducir la cantidad de linfadenectomías, sin afectar la detección de enfermedad metastásica, el mapeo de ganglio centinela plantea una estrategia alternativa para la valoración de pacientes que clínicamente presentan enfermedad en estadios tempranos <sup>24</sup>. La guía de la NCCN, reconoce al ganglio centinela como una opción para el estadiaje quirúrgico en cáncer de endometrio <sup>4</sup>, y está siendo utilizado rutinariamente en centros médicos <sup>8</sup>. Así también, se han desarrollado estudios prospectivos que promueven el uso e investigación del ganglio centinela en cáncer de endometrio <sup>25</sup>.

Varios estudios han evidenciado que la valoración adicional o ultraestadiaje de los ganglios centinela para cáncer de endometrio, aumenta la detección de metástasis que podrían no identificarse con el procesamiento convencional <sup>26</sup>.

El mapeo de ganglio centinela en conjunto con el estadiaje y ultraestadiaje en la biopsia del mismo, maximiza la identificación de metástasis, minimizando al mismo tiempo, comorbilidades asociadas a la linfadenectomía completa <sup>27</sup>.

## **Antecedentes**

Es de amplio conocimiento que, desde hace varios años el procedimiento de ganglio centinela se ha descrito e implementado en diferentes tumores malignos como carcinoma de mama, vulva y cérvix. Aunque los conceptos entre estos tumores son similares, la estandarización del procedimiento ha sido variable, lo cual es atribuible a las diferencias que existen entre la incidencia, frecuencia de metástasis a ganglios linfáticos y el impacto del estadiaje de los ganglios linfáticos en el pronóstico y tratamiento en cada sitio anatómico <sup>17</sup>.

A pesar de que el término de ganglio centinela en endometrio fue descrito inicialmente en 1996 por Burke, *et al*, fue hasta una década después que tuvo mayor relevancia <sup>28</sup>.

El estudio “Efficacy of systematic pelvic lymphadenectomy in endometrial cancer (MRC ASTEC trial): a randomised study”, logró demostrar que no hay ventaja en la supervivencia de las pacientes que fueron sometidas a linfadenectomía pélvica completa, en comparación con pacientes a las que no se les realizó dicho procedimiento <sup>5</sup>. Tales resultados cuestionan si dichas pacientes estarían siendo sobretratadas, y por lo tanto se promueve el ganglio centinela como un procedimiento viable y de alto valor para la evaluación durante el estadiaje quirúrgico, limitando morbilidad en las pacientes <sup>29</sup>.

Estudios prospectivos continuaron respaldando el uso e investigación de ganglio centinela en cáncer de endometrio <sup>25</sup>. Todo esto, con el fin de validar este punto intermedio entre el diagnóstico y la linfadenectomía completa, que lograría proveer la información necesaria para el pronóstico y tratamiento de la enfermedad <sup>5 8</sup>.

Uno de los estudios prospectivos multi institucionales más destacados en cáncer de endometrio, “A comparison of sentinel lymph node biopsy to lymphadenectomy for endometrial cancer staging (FIRES trial): a multicentre, prospective, cohort study”, comparó la biopsia de ganglio centinela con la linfadenectomía completa. Este evidenció que la sensibilidad y el valor predictivo negativo para determinar enfermedad metastásica en cáncer de endometrio es clínicamente aceptable <sup>6</sup>.

## CAPITULO 2: MARCO REFERENCIAL

### Epidemiología

El cáncer de endometrio es el tumor maligno ginecológico más frecuente y representa el 6% de todos los tumores malignos en los países occidentales <sup>1</sup>. El 75% de los casos se da en mujeres en edad postmenopáusica y tiene una edad media de presentación de 63 años <sup>2</sup>.

Se estima que más del 90% de los casos ocurren en mujeres mayores de 50 años, sin embargo, existe un 4 % de mujeres con cáncer de endometrio que son menores a los 40 años de edad <sup>30</sup>.

Según la American Cancer Society, en Estados Unidos para el año 2018, se estiman 63,230 nuevos casos y 11,350 muertes por cáncer de endometrio <sup>31</sup>.

En Costa Rica, según las últimas estadísticas publicadas en el Registro Nacional de Tumores, el cáncer de endometrio fue el tercer tumor maligno ginecológico más frecuente en el 2014. Su tasa de incidencia total fue de 8,93 por cada 100,000 mujeres, con la mayor tasa de incidencia de 49,75 en el grupo etario entre los 60 y 64 años <sup>3</sup>.

La mayoría de los casos (80%) son diagnosticados en estadios tempranos, con una tasa de supervivencia del 95 % a los 5 años. La situación cambia cuando existe diseminación regional o a distancia de la enfermedad (estadios III o IV), en estos casos, la tasa de supervivencia disminuye considerablemente (68% y 17% respectivamente) <sup>32</sup>.

## **Clasificación del cáncer de endometrio y asociación a factores de riesgo**

En 1983, Jan V. Bokhman del N.N. Petrov Research Institute of Oncology en Leningrado, publicó el artículo titulado “Two Pathogenetic Types of Endometrial Carcinoma”. En ese entonces, Bokhman planteo la hipótesis de cómo las alteraciones endocrinas y metabólicas presentes, mucho antes del desarrollo del cáncer de endometrio, determinan el comportamiento biológico del tumor <sup>33</sup>.

Bokhman analizó los casos de 366 pacientes con cáncer de endometrio en 20 años y logró concluir que 82.5% de las pacientes eran obesas, 69% tenían hipercolesterolemia, 60.5% eran diabéticas, 49% eran hipertensas y asociaban ciclos anovulatorios, infertilidad y signos de hiperestrogenismo. Hizo además una asociación clínica con los hallazgos histopatológicos, notando que este grupo de pacientes tenían en un 80% de los casos tumores de bajo grado (FIGO G1 o G2). A este grupo lo clasificó como carcinoma de endometrio tipo I <sup>34</sup>.

Por otro lado, en el resto de los casos analizados, las pacientes carecían de síndrome metabólico y presentaban una histología de alto grado en 65,7% de los casos, y clasificó a este grupo como carcinoma de endometrio tipo II <sup>34</sup>

Actualmente la clasificación de cáncer de endometrio se mantiene como los Tipo I o carcinoma endometriode que representa el 80% de los casos. El carcinoma de endometrio Tipo II o de alto grado, representa entre el 10-20% de los casos, y debe entenderse que, son todos aquellos subtipos de tipo no endometriode (seroso, células claras, indiferenciado o carcinosarcoma) <sup>30</sup>. El carcinoma de endometrio de tipo seroso es el subtipo Tipo II o de alto grado más frecuente <sup>33</sup>. Las características clínicas y morfológicas están resumidas en el cuadro 1 <sup>35</sup>.

**Cuadro 1.** Clasificación dicotómica del cáncer de endometrio según Bokhman <sup>35</sup>. Incluye clínica, hallazgos histopatológicos y correlación de alteraciones moleculares genéticas comunes.

| <b>Componentes clínicos, endocrinológicos y morfológicos (clasificación de Bokhman)</b> |                                 |                                   |
|---|---------------------------------|-----------------------------------|
|   | <b>Tipo I</b>                   | <b>Tipo II</b>                    |
| <b>Distribución</b>   | 60–70%                          | 30–40%                            |
| <b>Función reproductiva</b>   | Disminuido                      | Sin alteraciones                  |
| <b>Inicio de la menopausia</b>  | Después de los 50 años          | Menores de 50 años.               |
| <b>Endometrio de fondo</b>  | Hiperplasia                     | Atrofia                           |
| <b>Estrógenos asociados</b>   | Sí                              | No                                |
| <b>Asociación a obesidad, hiperlipidemia y diabetes mellitus.</b>                       | Sí                              | No                                |
| <b>Grado tumoral</b>  | Bajo (grados 1-2)               | Alta (grado 3)                    |
| <b>Invasión miometrial</b>  | Superficial                     | Profundo                          |
| <b>Potencial de diseminación metastásica vía linfática</b>                              | Bajo                            | Alto                              |
| <b>Pronóstico</b>   | Favorable                       | Desfavorable                      |
| <b>Sensibilidad a progestágenos.</b>  | Alto                            | Bajo                              |
| <b>Resultado (supervivencia a 5 años)</b>   | 86%                             | 59%                               |
| <b>Correlación molecular y clínico patológica</b>                                       |                                 |                                   |
| <b>Tipo histológico.</b>  | Endometrioide                   | Seroso                            |
| <b>Expresión de los receptores de estrógeno o progesterona</b>                          | Alto                            | Bajo                              |
| <b>Estadio al diagnóstico</b>   | Temprano<br>(Estadio I-II FIGO) | Avanzado<br>(Estadio III-IV FIGO) |
| <b>Alteraciones genéticas comunes</b>   |                                 |                                   |
| <b>Mutación PTEN</b>  | 52–78%                          | 1–11%                             |
| <b>Mutación PIK3CA</b>  | 36–52%                          | 24–42%                            |
| <b>Mutación PIK3R1</b>  | 21–43%                          | 0–12%                             |
| <b>Mutación KRAS</b>  | 15–43%                          | 2–8%                              |
| <b>Mutación ARID1A</b>  | 25–48%                          | 6–11%                             |
| <b>Mutación CTNNB1</b>  | 23–24%                          | 0–3%                              |
| <b>Mutación TP53</b>  | 9–12%                           | 60–91%                            |
| <b>Mutación PPP2R1A</b>   | 5–7%                            | 15–43%                            |
| <b>Amplificación HER2</b>   | 0                               | 27–44%                            |
| <b>Inestabilidad de microsatélital</b>  | 28–40%                          | 0–2%                              |
| FIGO=International Federation of Gynaecology and Obstetrics.                            |                                 |                                   |

## **Factores de riesgo para cáncer de endometrio**

El conocimiento de los factores de riesgo de la enfermedad permite tener una guía de sospecha clínica para el diagnóstico. A continuación, se mencionan brevemente varios factores de riesgo asociados al cáncer de endometrio.

- 1. Edad:** se considera un factor de mal pronóstico y la incidencia de cáncer de endometrio en países desarrollados es mayor, debido al aumento en la esperanza de vida <sup>36</sup>. La mayoría de los cánceres de endometrio se diagnostican en pacientes postmenopáusicas <sup>37</sup>. La edad media de las pacientes con carcinoma de tipo II es significativamente superior a la de las pacientes con carcinoma tipo I <sup>38</sup>.
- 2. Raza:** las mujeres caucásicas son las que presentan mayor incidencia de cáncer de endometrio en comparación a las mujeres hispanas, de raza negra o asiáticas <sup>36</sup>. Otros factores de riesgo como la obesidad, diabetes mellitus y nuliparidad son comunes en mujeres caucásicas y de raza negra, lo cual explicaría el marcado aumento en la incidencia de cáncer de endometrio en las mujeres de raza negra en los últimos años <sup>39</sup>.

Las mujeres asiáticas, tienen un mejor pronóstico que el resto de los grupos raciales a pesar de que el diagnóstico es en edades más tempranas <sup>40</sup>. Las mujeres de raza negra suelen ser diagnosticadas en estadios más avanzados y presentan tipos histológicos de peor pronóstico que las mujeres caucásicas. Además, las mujeres de raza negra asocian mutaciones de peor pronóstico (p53 y Her-2) que las mujeres caucásicas <sup>41</sup>.

- 3. Factores socioeconómicos:** estos pueden modificar el riesgo y pronóstico del cáncer de endometrio ya que pueden influir directamente en la aparición de ciertos factores de riesgo asociados al cáncer de endometrio. Por ejemplo, las mujeres con alto nivel educativo son las que más utilizan terapia hormonal y anticonceptivos, por lo tanto, tienen menor paridad. Aunque lo mencionado

anteriormente las expone a mayor riesgo de cáncer de endometrio, la mayor accesibilidad a centros de salud, les permite un diagnóstico y tratamiento más temprano que las pacientes de nivel socioeconómico bajo <sup>41</sup>.

- 4. Antecedentes familiares y factores genéticos:** Se estima que aproximadamente un 5% de las pacientes con cáncer de endometrio tienen familiares de primer grado afectadas por la enfermedad <sup>36</sup>. Los familiares de primer o segundo grado con antecedentes de cáncer de endometrio o de cáncer de colon, diagnosticados antes de los 50 años, aumentan el riesgo de cáncer de endometrio en pacientes sin mutaciones conocidas <sup>42</sup>.
  
- 5. Hiperestrogenismo:** El endometrio es estimulado por los estrógenos de manera local, produciendo síntesis del factor de crecimiento parecido a la insulina tipo 1 (IGF-1) y una proliferación de células con disminución de la apoptosis <sup>43</sup>. Es por esta razón que la exposición a estrógenos sin oposición se asocia a la mayor parte de los carcinomas endometriales de tipo I. Además, en las pacientes postmenopáusicas con terapia de reemplazo hormonal, el riesgo de carcinoma de endometrio aumenta entre 2 y 20 veces y es directamente proporcional a la duración del tratamiento <sup>37</sup>. Otras enfermedades que reciben este tipo de terapia son el síndrome de ovario poliquístico (anovulación crónica) y los tumores productores de estrógenos <sup>37</sup>.
  
- 6. Menarquia precoz y menopausia tardía:** se consideran factores de riesgo para desarrollar cánceres hormonodependientes por el aumento de los ciclos menstruales que conllevan a una exposición prolongada a estrógenos <sup>36</sup>. El riesgo de cáncer de endometrio es el doble en mujeres con menarquía antes de los 12 años, en comparación a las mujeres con menarquía después de los 15 años <sup>30</sup>. La menopausia en mujeres después de los 55 años, le otorga doble riesgo en comparación a las mujeres con menopausia antes de los 50 años <sup>30</sup>.

- 7. Nuliparidad:** el embarazo crea un desbalance hormonal, disminuyendo los niveles de estrógeno y produciendo una disminución de proliferación celular, asociado con un aumento de los niveles de progesterona <sup>36</sup>. Las mujeres nulíparas por tanto, presentan más exposición a estrógenos debido a mayor cantidad de ciclos ovulatorios por ausencia de embarazo y periodo de lactancia <sup>44</sup>. Además, las mujeres con una última gestación en edades más tardías presentan menor riesgo de cáncer de endometrio <sup>45</sup>. Se ha visto una relación entre la multiparidad y la edad de diagnóstico de cáncer de endometrio, que suele ser significativamente en edades más avanzadas en pacientes multíparas que en pacientes nulíparas <sup>40</sup>. Se debe tener presente que la nuliparidad es un factor de riesgo para cáncer de endometrio que es completamente independiente de la infertilidad <sup>46</sup>.
- 8. Infertilidad:** está relacionada con la anovulación crónica, la cual predispone a las pacientes a presentar cáncer de endometrio de forma más precoz <sup>44</sup>. La exposición crónica del endometrio a los estrógenos sin oposición de progesterona genera una proliferación celular y posteriormente cambios neoplásicos <sup>36</sup>.
- 9. Obesidad:** se considera factor de riesgo para carcinoma de endometrio ya que provoca un aumento de los niveles de estrógeno endógenos, producidos de manera periférica por el tejido adiposo y su asociación de este con la anovulación crónica <sup>37</sup>. La obesidad representa un factor de riesgo mayor para los carcinomas de tipo endometriode o tipo 1 <sup>47</sup>, y contradictoriamente estas pacientes presentan otros factores de buen pronóstico además de ser de tipo I, como lo es presentar un bajo grado histológico y una presentación a edades más tempranas <sup>30</sup>.
- 10. Dieta:** las dietas hipercalóricas, ricas en grasas y carnes rojas, elevan de manera considerable el riesgo de cáncer de endometrio, y se asocian a otros

factores de riesgo como la obesidad y aumento de metabolismo estrogénico<sup>36</sup>.

**11. Diabetes mellitus:** representa un factor de riesgo para carcinoma endometrial debido a su asociación con la obesidad<sup>30</sup>. Se ha demostrado que la hiperinsulinemia duplica el riesgo de cáncer de endometrio, ya que disminuye los niveles de la hormona fijadora de hormonas sexuales, llevando a un aumento de los niveles de estrógenos libres circulantes<sup>43</sup>. Se ha visto además que disminuye los niveles de la proteína de unión al factor de crecimiento parecido a la insulina de tipo 1 (IGF1- BP), lo cual aumenta la proliferación celular<sup>43</sup>. Recientes metaanálisis han demostrado que la adiponectina tiene un efecto protector frente al carcinoma de endometrio en mujeres postmenopáusicas. En casos de resistencia a insulina, diabetes mellitus tipo 2, obesidad y síndrome de ovario poliquístico, esta se encuentra disminuida<sup>48</sup>.

**12. Tamoxifeno:** es la hormonoterapia utilizada en cáncer de mama que modula las vías de proliferación relacionadas con genes estrógeno-dependientes. Este tratamiento tiene un efecto agonista sobre el endometrio y aumenta el grosor endometrial conforme aumenta la duración del tratamiento, provocando cambios como: hiperplasia, pólipos, adenocarcinomas y sarcomas<sup>49</sup>. El riesgo relativo es de 2 para una duración de tratamiento de 2 a 5 años y de 6,9 para tratamientos de más de 5 años de duración. Los cánceres inducidos por tamoxifeno tienen peor pronóstico ya que se diagnostican en estadios más avanzados y presentan más frecuentemente tipos histológicos desfavorables<sup>49</sup>.

**13. Radioterapia:** pacientes con antecedente de cáncer de cérvix, recto o del sistema urinario que han recibido radiación como tratamiento oncológico, pueden presentar daños en el ADN de tejidos localmente expuestos y desarrollar tumores<sup>36</sup>. Los cánceres de endometrio asociados a radioterapia

suelen tener un peor pronóstico (supervivencia del 20% a 5 años), y se atribuye a tipos histológicos de alto grado y diagnóstico en estadios avanzados (87% en estadios III y IV) <sup>50</sup>.

### **Clasificación molecular del cáncer de endometrio**

La clasificación molecular del cáncer de endometrio se ha convertido en un componente integral para la evaluación patológica. Las alteraciones genéticas en PTEN, KRAS, CTNQB, PIK3Ca e inestabilidad de microsatélites (promotor de hipermetilación de MLH1), están asociadas al carcinoma de endometrio tipo I, mientras que los carcinomas de tipo II presentan como característica mutaciones del gen P53 y amplificación del HER2. El 25% de los carcinomas de endometrio de alto grado tiene la mutación del gen P53 y se comportan como un carcinoma seroso <sup>51</sup>.

La gran mayoría de casos de cáncer de endometrio son causados por mutaciones esporádicas. Sin embargo, existen mutaciones genéticas hereditarias que pueden causar cáncer de endometrio en alrededor del 5% de las pacientes, y la enfermedad se presenta entre 10 a 20 años antes que los cánceres esporádicos <sup>4</sup>.

El carcinoma de endometrio de tipo seroso, similar a los carcinomas serosos de ovario y de trompa uterina, se caracteriza por la presentar mutaciones en el gen P53, y puede estar asociado al carcinoma endometrial intraepitelial, considerada una lesión precursora del cáncer de endometrio <sup>52</sup>.

Extensos trabajos de investigación realizados en The Cancer Genome Atlas (TCGA) Research Network, han mejorado el entendimiento de la enfermedad, introduciendo cuatro subtipos moleculares <sup>35</sup>:

1. Tipo I: Tumores ultramutados en polimerasa (POLE)
2. Tipo II: Tumores con inestabilidad microsatelital

3. Tipo III: Tumores con alteración en el número de copias, principalmente mutaciones del gen P53
4. Tipo IV: Otras alteraciones

Existen reportes que sugieren las mutaciones en el gen PTEN ocurren de forma temprana en los procesos neoplásicos de los cáncer de endometrio tipo I, y coexisten con otras mutaciones <sup>53</sup>. Otros genes comúnmente mutados en los carcinomas de endometrio tipo I son FGFR2, ARID1A, CTNNB1, PIK3CA, PIK3R1 y KRAS. La inestabilidad micro satelital se encuentra el aproximadamente en un tercio de los carcinomas de endometrio tipo I, pero es infrecuente en los tipo II <sup>54</sup>. Las mutaciones TP53, PIK3CA y PPP2R1A son frecuentes en los carcinomas de endometrio tipo II <sup>55</sup>.

Las características de los cuatro grupos moleculares para carcinoma de endometrio de tipo endometriode y seroso están resumidas en el cuadro 2 <sup>35</sup>.

**Cuadro 2.** Características de los cuatro grupos moleculares para carcinoma de endometrio de tipo endometriode y seroso <sup>35</sup>

|  | <b>POLE (ultramutado)</b>                     | <b>MSI (hipermutado)</b>                 | <b>Bajo número de copias</b>                    | <b>Alto número de copias (similar a seroso)</b> |
|--|---|--|---|---|
| <b>Aberraciones de número de copia</b>   | Bajo  | Bajo                                     | Bajo  | Alto  |
| <b>Metilación MSI / MLH1</b>   | MSI mixto alto, bajo, estable                 | MSI alta                                 | MSI estable                                     | MSI estable                                     |
| <b>Tasa de mutación</b>  | Muy alta ( $232 \times 10^6$ mutaciones / Mb) | Alto ( $18 \times 10^6$ mutaciones / Mb) | Baja ( $2 \cdot 9 \times 10^6$ mutaciones / Mb) | Baja ( $2 \cdot 3 \times 10^6$ mutaciones / Mb) |
| <b>Genes comúnmente mutados</b>  | POLE (100%)                                   | PTEN (88%)                               | PTEN (77%)                                      | TP53 (92%)                                      |
| <b>(predominio)</b>  | PTEN (94%)                                    | RPL22 (37%)                              | CTNNB1 (52%)                                    | PPP2R1A (22%)                                   |
|  | PIK3CA (71%)                                  | KRAS (35%)                               | PIK3CA (53%)                                    | PIK3CA (47%)                                    |
|  | PIK3R1 (65%)                                  | PIK3CA (54%)                             | PIK3R1 (33%)                                    |   |
|  | FBXW7 (82%)                                   | PIK3R1 (40%)                             | ARID1A (42%)                                    |   |
|  | ARID1A (76%)                                  | ARID1A (37%)                             |   |   |
|  | KRAS (53%)                                    |  |   |   |
|  | ARID5B (47%)                                  |  |   |   |
| <b>Tipo histológico</b>  | Endometriode                                  | Endometriode                             | Endometriode                                    | Serosos, endometrioides y mixtos.               |
|  |   |  |   | seroso y endometriode                           |
| <b>Grado tumoral</b>   | Mixto (grados 1–3)                            | Mixto (grados 1–3)                       | Grados 1 y 2                                    | Grado 3   |
| <b>Supervivencia libre de progresión</b>   | Bueno   | Intermedio                               | Intermedio                                      | Pobre   |
| <p>Las cuatro clases genómicas fueron identificadas por The Cancer Genome Atlas Network mediante la combinación de información sobre mutaciones, aberraciones de números de copia e inestabilidad de microsatélites. Se muestran las características generales de las clases genómicas. Mb = megabase.</p> <p>MSI = inestabilidad de microsatélite</p> |   |  |   |   |

## **Alteraciones genéticas con aumento de riesgo para cáncer de endometrio**

Existen alteraciones genéticas que aumentan el riesgo de padecer cáncer de endometrio. Las pacientes con Síndrome de Cowden presentan la mutación del gen PTEN y tienen un riesgo aumentado (13-19%) para cáncer de endometrio en comparación a la población general (2-4%)<sup>30</sup>. Dentro de los criterios mayores para el diagnóstico de este síndrome, se encuentra el carcinoma de endometrio y la mayoría de estas pacientes lo desarrollan entre los 30 y 50 años de edad<sup>56</sup>.

El síndrome de Lynch, mejor conocido por el cáncer colorrectal hereditario no asociado a poliposis, presenta mutaciones en genes de reparación del ADN, que producen errores de replicación o inestabilidad en las secuencias genómicas conocidas como microsatélites. La inestabilidad microsatelital puede presentar mutaciones de la línea germinal o de manera somática. Los genes implicados son MLH1, MSH2, MSH6, y PSM2<sup>56</sup>. La mutación en la línea germinal en el gen MSH6 se asocia a mayor riesgo de carcinoma de endometrio, y las mutaciones en los genes MSH1 y MSH6 asocian mayor riesgo para el desarrollo de carcinoma colorrectal<sup>57</sup>.

Las pacientes con Síndrome de Lynch tienen un riesgo de desarrollar cáncer colorrectal del 80%, cáncer de endometrio 60%, cáncer de ovario 12% y otros tumores malignos en estómago, páncreas, tracto urinario, entre otros<sup>56</sup>. Más del 50% de las pacientes con Síndrome de Lynch presentan cáncer de endometrio como tumor maligno centinela. Es por esta razón, que es de suma importancia identificar a las pacientes con carcinoma de endometrio asociado a Síndrome de Lynch, esto para un apropiado manejo y reducir la potencial aparición de otro tumor maligno en la paciente o en familiares<sup>58</sup>.

## **Reporte histopatológico**

Aunque la mayoría de los casos de cáncer de endometrio son diagnosticados en estadios tempranos, las características clínicas de las pacientes y ciertas características histopatológicas del tumor<sup>30</sup>, son de suma importancia para una evolución óptima de la enfermedad y dependen tanto de un diagnóstico correcto como de la clasificación de riesgo <sup>59</sup>.

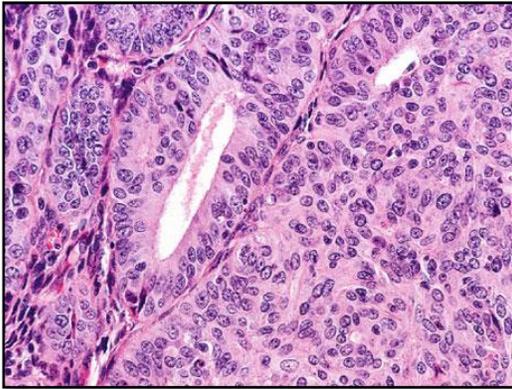
La alianza que surgió entre el Royal College of Pathologists of Australia, the Royal College of Pathologists of the United Kingdom, la Canadian Partnership Against cancer y the College of American Pathologists (CAP), fue con el fin de estandarizar el reporte histopatológico de varios tumores, incluyendo el cáncer de endometrio. El objetivo de esta colaboración internacional fue para desarrollar un reporte basado en evidencia <sup>60</sup>.

El CAP en agosto del 2018, publicó la actualización de protocolos que provee una guía para recolectar toda la información necesaria para el reporte de tumores malignos y para el óptimo cuidado del paciente. El protocolo para la valoración de especímenes de pacientes con carcinoma y carcinosarcoma de endometrio contempla la escala de estadiaje TNM requerido por la 8va edición de la American Joint Committee on Cancer (AJCC) y el reporte de cáncer de endometrio por la FIGO <sup>61</sup>.

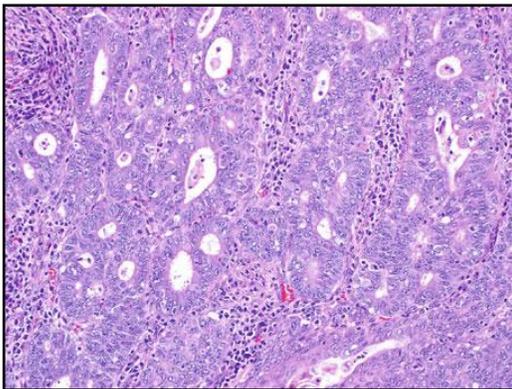
## **Tipos histológicos**

A continuación, se resumen las características histopatológicas típicas encontradas en las muestras histológicas teñidas con hematoxilina-eosina, según descritas en la última Clasificación de la Organización Mundial de la Salud para tumores epiteliales de endometrio <sup>2</sup>.

- 1. Adenocarcinoma de tipo endometriode:** carcinoma de endometrio con conformación arquitectural de tipo glandular que se disponen de forma acinar compleja, estructuras cribiformes, presencia de ramificaciones o formación parcialmente sólida, con reacción desmoplásica del estroma. Presenta células columnares con un borde apical común que conforma un lumen glandular liso. El pleomorfismo nuclear es de leve a moderado, con presencia de nucléolo inconspicuo y presencia de actividad mitótica variable <sup>2</sup>.



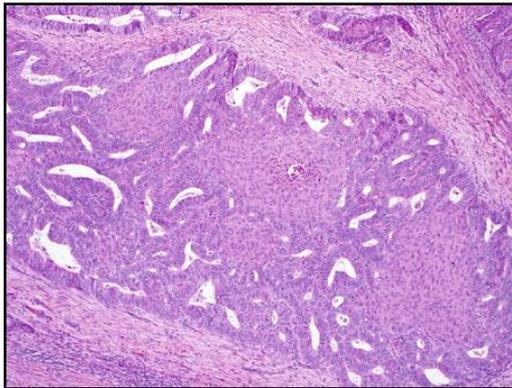
**Figura 1.** Adenocarcinoma de endometrio de tipo endometriode grado 2 de la FIGO. Formación de glándulas y áreas sólidas, con núcleos uniformes redondeados con cromatina granular <sup>62</sup>.



**Figura 2.** Adenocarcinoma de endometrio de tipo endometriode grado 1 de la FIGO. Formación de glándulas bien diferenciadas que muestran un patrón cribiforme que indica invasión del estroma <sup>62</sup>.

**2. Adenocarcinoma de tipo endometriode con diferenciación escamosa:**

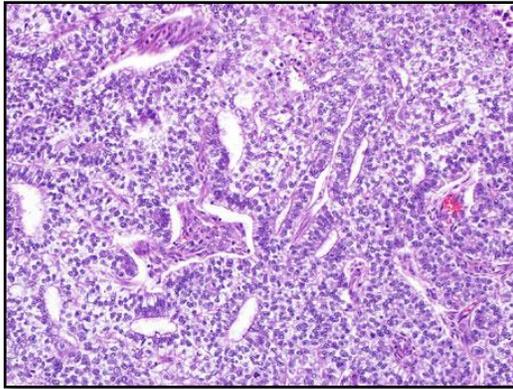
entre un 10 y 25% de los adenocarcinomas de tipo endometriode presentan diferenciación escamosa<sup>2</sup>. Se logran identificar nidos de células escamosas poligonales con membranas aparentes, citoplasma amplio denso y eosinofílico o con formación de perlas de queratina. Las áreas de diferenciación escamosa no se consideran como patrón de crecimiento sólido para la gradación del tumor<sup>2</sup>. y tienen peor pronóstico que los adenocarcinomas endometrioides típicos <sup>63</sup>



**Figura 3.** Adenocarcinoma de endometrio de tipo endometriode grado 1 de la FIGO con diferenciación escamosa. Glándulas bien diferenciadas entremezcladas con nidos sólidos de epitelio escamoso. El grado se basa en las características del componente glandular únicamente <sup>62</sup>.

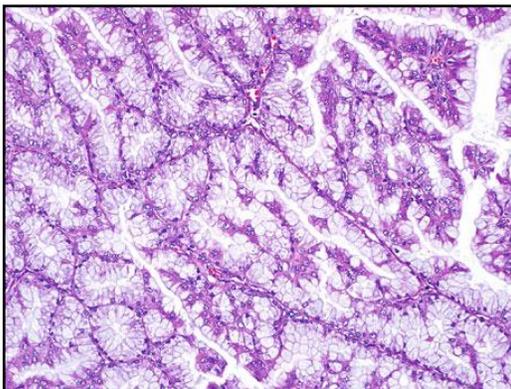
**3. Adenocarcinoma de tipo endometriode con diferenciación secretora:**

menos del 2% de los adenocarcinomas de tipo endometriode presentan células columnares con vacuolas intracitoplasmáticas sub o supranucleares de gran tamaño, las cuales recuerdan al endometrio en fase secretora <sup>2</sup>.



**Figura 4.** Adenocarcinoma de endometrio de tipo secretor grado 2 de la FIGO. Glándulas de tipo endometrial que presentan patrón semisólido. Epitelio con diferenciación secretora, con citoplasma claro y citología de bajo grado <sup>62</sup>.

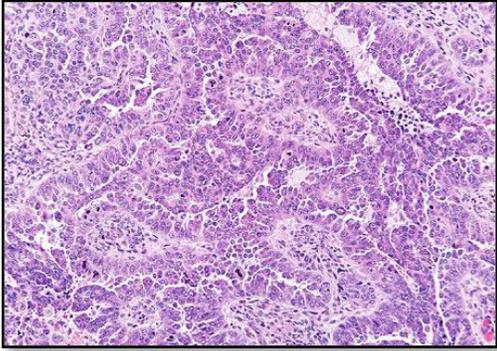
- 4. Adenocarcinoma mucinoso:** es carcinoma de endometrio menos frecuente, es de bajo grado con más del 50% de composición mucinosa. Presentan una arquitectura glandular o villoglandular, con células columnares con un citoplasma granular con glóbulos basofílicos positivos para mucicarmina. La atipia nuclear es de leve a moderada y la actividad mitótica es baja <sup>2</sup>.



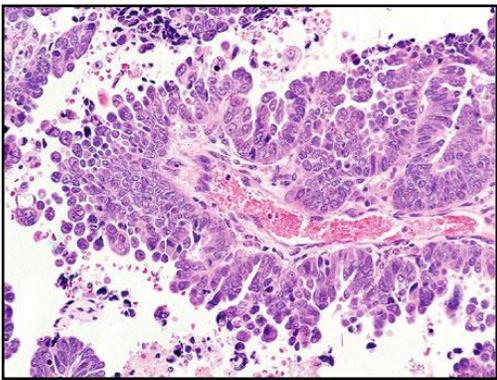
**Figura 5.** Adenocarcinoma de endometrio de tipo mucinoso grado 1 de la FIGO. Glándulas confluentes con abundante citoplasma con mucina <sup>62</sup>.

- 5. Carcinoma seroso de endometrio:** arquitecturalmente complejo, con formación característica de papilas, puede formar glándulas o áreas sólidas.

Las papilas pueden ser cortas, con ramificaciones y hialinizadas, Así también pueden observarse papilas largas, finas y delicadas. Las papilas están recubiertas de células con un núcleo aumentado de tamaño, con nucléolo prominente y escaso citoplasma. La parte luminal de las células es de aspecto festoneado y presenta abundantes figuras mitóticas <sup>2</sup>.



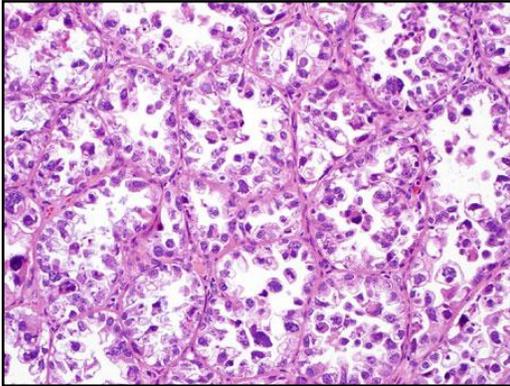
**Figura 6.** Carcinoma seroso de endometrio. Tumor con formación de papilas recubiertas por células atípicas con bordes luminales festoneados y células de tipo tachueloide <sup>62</sup>.



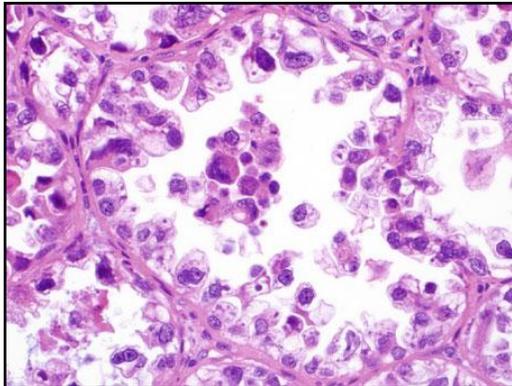
**Figura 7.** Carcinoma seroso de endometrio. Estructuras papilares recubiertas por células con atipia citológica de alto grado, las cuales se desprenden, con apariencia tachueloide <sup>62</sup>.

**6. Carcinoma de células claras:** arquitectura variada, con formación de papilas, quistes o patrón sólido. Las células son poligonales o de aspecto tachueloide con citoplasma de claro a eosinofílico. La atipia nuclear es

prominente con marcado pleomorfismo y presencia de nucléolo. Las figuras mitóticas son frecuentes pero no siempre numerosas <sup>2</sup>.



**Figura 8.** Carcinoma de células claras de endometrio. Glándulas se encuentran recubiertas por células de aspecto tachueloide con marcada atipia citológica. Recuerda la apariencia de reacción en Arias-Stella en el endometrio gestacional <sup>62</sup>.



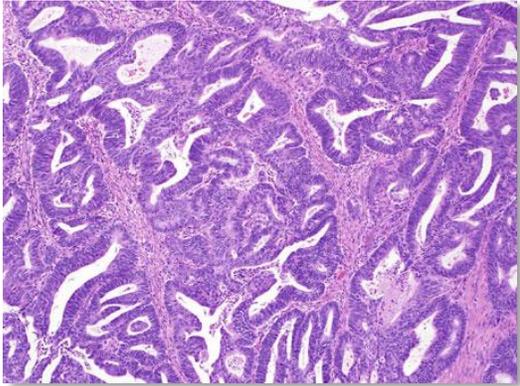
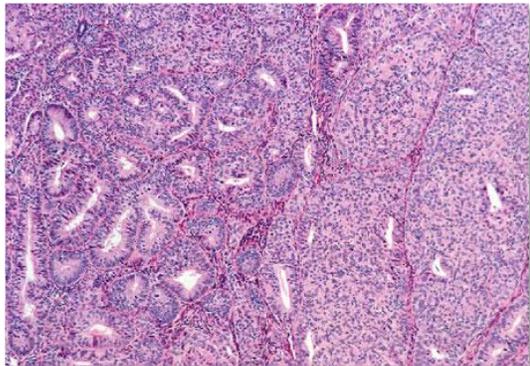
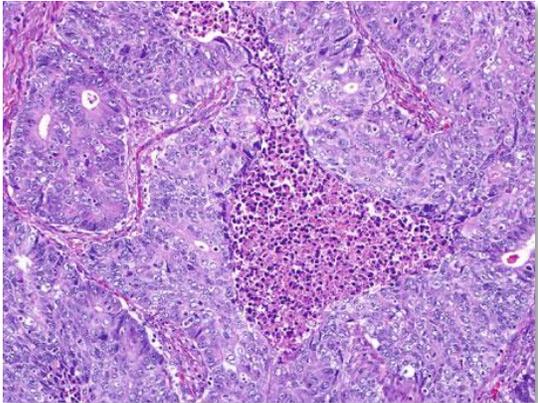
**Figura 9.** Carcinoma de células claras de endometrio. Células con citoplasma claro que se desprenden hacia la luz glandular con núcleo pleomórfico e hiper cromático <sup>62</sup>.

### **Grado histológico**

El grado histológico para los carcinomas de cuerpo uterino de la federación internacional de ginecología y obstetricia (FIGO), está designado únicamente para los carcinomas de endometrio<sup>64</sup>. Se encuentra fuertemente asociado a la invasión de miometrio, pronóstico, estadio y metástasis a ganglios linfáticos<sup>65</sup>. La gradación

está basada en las características histológicas arquitecturales y se define por la cantidad de componente sólido presente en la muestra <sup>64</sup>.

**Cuadro 3.** Gradación histológica de los carcinomas de cuerpo uterino <sup>62</sup>

|                       |   |  |
|-----------------------|---|--|
| <p><b>Grado 1</b></p> | <p>≤5 % del tumor con patrón de crecimiento sólido <sup>64</sup>.</p>       |    |
| <p><b>Grado 2</b></p> | <p>6-50% del tumor con patrón de crecimiento sólido <sup>64</sup>.</p>      |   |
| <p><b>Grado 3</b></p> | <p>Más de 50% del tumor con patrón de crecimiento sólido <sup>64</sup>.</p> |  |

La valoración de la atipia nuclear es importante. La presencia de núcleos pleomórficos, hipercromáticos, con aglutinación de la cromatina y pérdida de la polaridad de las células y/o la presencia de necrosis aumentan un grado histológico <sup>2</sup>. El grado nuclear prevalece sobre el grado arquitectural en los carcinomas de tipo II, que son considerados lesiones de grado 3 <sup>62</sup>.

Además, los siguientes puntos deben de tomarse en cuenta para graduar el tumor:

- La diferenciación escamosa no debe ser tomada en cuenta como componente solido <sup>61</sup>.
- Los carcinomas mucinosos están altamente relacionados con los carcinomas de tipo endometriode, por lo cual deben ser graduados bajo los mismo criterios <sup>61</sup>.
- Los carcinomas seroso, de células claras, de células transicionales, neuroendocrinos, indiferenciados, des diferenciados y carcinosarcomas son considerados de alto grado, por lo cual lo se utiliza el grado histológico de la FIGO <sup>61</sup>.
- En los carcinomas mixtos, el grado lo asigna el carcinoma con mayor grado histológico <sup>61</sup>.

### **Tamaño del tumor**

Estudios realizados basados en el tamaño tumoral reportan un riesgo de compromiso ganglionar de un 4 % cuando el tumor mide menos de 2 cm, y un riesgo del 15% cuando mide más de 2 cm <sup>66</sup>.

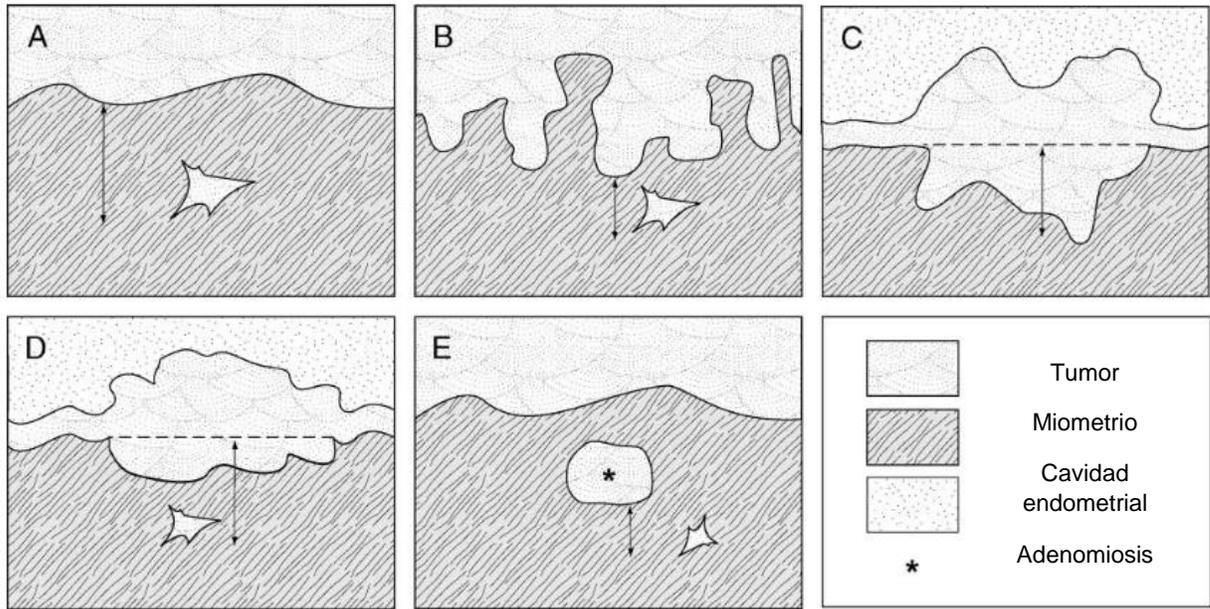
Más recientemente existen estudios retrospectivos que asocian el tamaño del tumor (<2 cm), con el grado histológico (1 o 2) e invasión de miometrio (<50%), demostrando que estos hallazgos en conjunto tienen un bajo riesgo de compromiso ganglionar <sup>12</sup>.

Si macroscópicamente el tumor se observa claramente delimitado y/o es un tumor exofítico, se debe reportar el diámetro mayor y de ser posible, otras medidas adicionales. En casos en los que no se pueda determinar el tamaño del tumor macroscópicamente, o que la medida cambie con los hallazgos histopatológicos, se debe agregar una nota explicando el caso <sup>67</sup>.

### **Invasión de miometrio**

La medición de invasión del miometrio es uno de los indicadores pronósticos más importantes y determinantes para la terapia del cáncer de endometrio. Además se encuentra en relación con la presencia de metástasis en ganglios linfáticos y la supervivencia total de las pacientes <sup>68</sup>. Esta medición puede resultar difícil, ya que debe realizarse desde la unión endometrial, la cual usualmente es irregular, hasta el punto más profundo de invasión <sup>61</sup>.

Los focos de adenomiosis que se encuentren comprometidos por el tumor, no deben ser tomados en cuenta para la medición de invasión del miometrio. La diferenciación entre focos de carcinoma invasor y focos de adenomiosis comprometido por tumor puede ser difícil, ya que en ocasiones el estroma puede no presentar cambios desmoplásicos <sup>61</sup>.



**Figura 10.** Esquema para medición de invasión del miometrio. A- Tumor con interface regular. B - Tumor con interface irregular. C y D - Tumor con crecimiento exofítico. E - tumor que nace de adenomiosis <sup>68</sup>.

### **Compromiso del segmento inferior del cuerpo uterino.**

La prevalencia de compromiso del segmento inferior del cuerpo uterino en pacientes con Síndrome de Lynch es mucho mayor (29%) que en el resto de las pacientes con cáncer de endometrio (1.8%) o en pacientes con cáncer de endometrio menores de 50 años (8 a 9%). En base a los diferentes estudios que arrojan dicha asociación, debe considerarse la posibilidad de Síndrome de Lynch en los casos en que el compromiso del segmento inferior del útero sea comprobado histológicamente <sup>69</sup>.

### **Invasión del estroma cervical**

El compromiso cervical por carcinoma de endometrio se considera un factor de riesgo de recurrencia <sup>70</sup>. Estudios de casos han identificado que hasta un 45% de

las recurrencias extra vaginales y 22.5% de las recurrencias vaginales están asociadas a cáncer de endometrio con compromiso cervical <sup>71</sup>.

La AJCC y el estadiaje FIGO consideran un estadio II solo cuando se observa compromiso del estroma cervical. El compromiso de las glándulas endocervicales, ya sea por extensión directa o metástasis, no tienen ninguna implicación o significancia, por lo cual no se considera un criterio para el Estadio II <sup>61</sup>.

### **Márgenes de resección quirúrgica**

El reporte histopatológico debe incluir si los márgenes de resección se encuentran libres de tumor. Entiéndanse por márgenes de resección a los parametrios, los tejidos blandos paracervicales y la cúpula vaginal <sup>61</sup>.

### **Compromiso de serosa uterina y presencia de enfermedad extrauterina**

La invasión de la serosa uterina está asociado a peor pronóstico, con alto porcentaje de recurrencia a distancia de la enfermedad <sup>72</sup>. La cantidad de focos de enfermedad extrauterina está relacionada con la recurrencia de la enfermedad <sup>65</sup>.

### **Invasión linfovascular**

La presencia de invasión linfovascular es un factor pronóstico importante para la recurrencia de la enfermedad y poca supervivencia. Se considera un factor pronostico independiente del grado histológico e invasión de miometrio <sup>65</sup>. La presencia de invasión linfovascular incrementa además la tasa de metástasis a ganglios linfáticos <sup>73</sup>, y se considera el predictor más importante de metástasis ganglionares <sup>74</sup>.

## **Líquido peritoneal**

Con la nueva clasificación FIGO 2015, la citología peritoneal positiva por cáncer de endometrio se considera un factor de riesgo independiente y no afecta el estadio patológico. En los casos con citología peritoneal positiva, se debe incluir en el reporte histopatológico, ya que se estima puede empeorar el efecto de otros factores de riesgo <sup>75</sup>.

## **Ganglios linfáticos: pélvicos y paraaórticos**

Las metástasis a ganglios linfáticos es la condición más común de enfermedad extrauterina. El compromiso de ganglios linfáticos se considera un importante factor pronóstico para recurrencia y supervivencia en pacientes con cáncer de endometrio <sup>74</sup>.

Estudios han evidenciado que un tumor mayor a 4 cm, mayor grado histológico, invasión de mayor a 50% de miometrio, invasión linfovascular, el compromiso del estroma cervical, anexos, serosa, parametrios y líquido peritoneal positivo, están significativamente asociados al compromiso de ganglios linfáticos <sup>74</sup>.

El reporte histopatológico de metástasis a ganglios linfáticos deber reportar la integridad de la cápsula, diámetro mayor del ganglio linfático de mayor tamaño afectado y diámetro mayor de la metástasis identificada. Se estima que estos datos ayudarían a predecir el compromiso de ganglios linfáticos paraaórticos <sup>76</sup>.

## **Estadio patológico del cáncer de endometrio**

Los sistemas de estadiaje para cáncer de endometrio son dos y se utilizan de manera conjunta. El objetivo es definir grupos con similar pronóstico para estandarizar el tratamiento. La última edición del manual de estadiaje para cáncer de la AJCC presenta el sistema TMN y el sistema FIGO, que incluyen la valoración

de invasión a miometrio, metástasis locales y a distancia <sup>77</sup>. El sistema de estadiaje AJCC más reciente, entro en vigor en enero del 2018. Existen algunos cambios en comparación a la edición anterior que se resumen a continuación.

- El estadio IA son tumores que invaden < 50% del miometrio <sup>4</sup>.
- El estadio IB son tumores que invaden ≥50% del miometrio <sup>4</sup>.
- Estadio II es únicamente para tumores que invaden es estroma cervical sin enfermedad extrauterina. No incluye casos con compromiso de glándulas endocervicales <sup>4</sup>.
- La citología peritoneal positiva no afecta el estadiaje. Sin embargo, la AJCC y FIGO siguen recomendando realizar lavados peritoneales durante cirugía <sup>75</sup>.
- Estadio IIIC3 se subdivide en IIIC1 y IIIC2 debido a que las pacientes con ganglios paraaórticos positivos tienen peor supervivencia <sup>4</sup>.

**Cuadro 4.** Sistema de estadiaje para la extensión del tumor primario (T) TNM <sup>64</sup>.

| <b>Categoría T</b> | <b>Definición</b>  |
|--------------------|--|
| <b>Tx</b>          | Tumor primario no puede ser valorado                                       |
| <b>T0</b>          | Sin evidencia de tumor primario  |
| <b>T1</b>          | Tumor confinado a cuerpo uterino   |
| <b>T1a</b>         | Tumor limitado a endometrio o invasión del <50% del miometrio              |
| <b>T1b</b>         | Tumor invade ≥ 50% de miometrio  |
| <b>T2</b>          | Tumor invade estroma de cérvix, sin enfermedad extrauterina                |
| <b>T3</b>          | Tumor compromete serosa, anexos, vagina o parametrios                      |
| <b>T3a</b>         | Tumor compromete por extensión directa o metástasis la serosa y/o anexos   |
| <b>T3b</b>         | Tumor compromete por extensión directa o metástasis a vagina o parametrios |
| <b>T4</b>          | Tumor compromete mucosa vesical y/o mucosa de intestino                    |

**Cuadro 5.** Sistema de estadiaje para el compromiso de ganglio linfáticos regionales (N) TNM <sup>64</sup>.

| <b>Categoría N</b> | <b>Definición</b>   |
|--------------------|---|
| <b>NX</b>          | Ganglios linfáticos regionales no pueden ser valorados  |
| <b>N0</b>          | Ganglios linfáticos regionales sin evidencia de metástasis  |
| <b>N0 (i+)</b>     | Ganglios linfáticos regionales con células tumorales aisladas ( $\leq 0.2$ mm)  |
| <b>N1</b>          | Ganglios linfáticos regionales pélvicos con metástasis  |
| <b>N1mi</b>        | Ganglios linfáticos regionales pélvicos con metástasis de $>0.2$ mm y $\leq 2$ mm de diámetro   |
| <b>N1a</b>         | Ganglios linfáticos regionales pélvicos con metástasis de $>2$ mm de diámetro   |
| <b>N2</b>          | Ganglios linfáticos regionales paraaórticos con evidencia de metástasis con o sin ganglios linfáticos regionales pélvicos positivos                           |
| <b>N2mi</b>        | Ganglios linfáticos regionales paraaórticos con metástasis de $>0.2$ mm y $\leq 2$ mm de diámetro con o sin ganglios linfáticos regionales pélvicos positivos |
| <b>N2a</b>         | Ganglios linfáticos regionales paraaórticos con metástasis de $>2$ mm de diámetro con o sin ganglios linfáticos regionales pélvicos positivos                 |

**Cuadro 6.** Sistema de estadiaje FIGO para cáncer de endometrio <sup>64</sup>.

| <b>FIGO</b>  | <b>Definición</b>   |
|--------------|---|
| <b>I</b>     | Tumor confinado a cuerpo uterino  |
| <b>IA</b>    | Tumor limitado a endometrio o invasión del <50% del miometrio   |
| <b>IB</b>    | Tumor invade $\geq$ 50% de miometrio  |
| <b>II</b>    | Tumor invade estroma de cérvix, sin enfermedad extrauterina   |
| <b>III</b>   | Tumor compromete serosa, anexos, vagina o parametrios   |
| <b>IIIA</b>  | Tumor compromete por extensión directa o metástasis la serosa y/o anexos  |
| <b>IIIB</b>  | Tumor compromete por extensión directa o metástasis a vagina o parametrios  |
| <b>IIIC</b>  | Ganglios linfáticos regionales pélvicos y/o paraaórticos con metástasis   |
| <b>IIIC1</b> | Ganglios linfáticos regionales pélvicos con metástasis  |
| <b>IIIC2</b> | Ganglios linfáticos regionales paraaórticos con evidencia de metástasis con o sin ganglios linfáticos regionales pélvicos positivos |
| <b>IV</b>    | Tumor compromete mucosa vesical y/o mucosa de intestino y/o metástasis a distancia  |
| <b>IVA</b>   | Tumor compromete mucosa vesical y/o mucosa de intestino   |
| <b>IVB</b>   | Metástasis a distancia, intraabdominales y/o ganglios linfáticos inguinales.  |

### **Categorías de riesgo de recurrencia**

Según la Sociedad Europea de Oncología Médica (SEGO) en el 2013, el cáncer de endometrio se clasificaba en tres categorías de riesgo (bajo, intermedio y alto riesgo). Basado en el reporte histopatológico, la clasificación se realiza tomando en cuenta el tipo de cáncer y otras características histopatológicas reportadas, como el

grado y estadio clínico de la FIGO. Estas categorías de riesgo tienen un fuerte impacto en el procedimiento quirúrgico como en la terapia adyuvante <sup>52</sup>.

En el año 2015, en consenso consideró nuevos factores de riesgo, sin embargo, no fueron incluidos en la clasificación. Estos factores son la invasión linfovascular, el tamaño tumoral, afectación de ganglios linfáticos y características moleculares <sup>30</sup>.

**Cuadro 7.** Factores de riesgo de mal pronóstico para cáncer de endometrio según SEGO <sup>78</sup>.

|  |
|--|
| Edad >60 años  |
| Infiltración de miometrio >50%                                 |
| Grado histológico: en carcinomas tipo 1 G3 y carcinomas tipo 2 |
| Invasión linfovascular   |
| Tamaño tumoral   |
| Afectación de tercio inferior del útero                        |
| Compromiso de ganglios linfáticos                              |
| Compromiso del estroma cervical                                |
| Extensión extrauterina de la enfermedad                        |

Los casos de bajo riesgo son pacientes con un cáncer de Endometrio Tipo I, FIGO IA, Grado histológico 1 y 2, presentan un bajo riesgo de recurrencia y generalmente son tratadas con histerectomía total (HT) y salpingooforectomía bilateral (SOB) <sup>52</sup>.

Las pacientes con riesgo intermedio son aquellas con un cáncer de endometrio tipo I, FIGO IA/Grado 3 o FIGO IB/Grado1 y 2. Se les realiza adicionalmente linfadenectomía pélvica y paraaórtica y recomiendan braquiterapia vaginal <sup>52</sup>.

En los casos que las pacientes presenten un carcinoma de endometrio de tipo I con estadio FIGO IB Grado 3 o cualquier estadio en cáncer de endometrio tipo II, son clasificadas en el grupo de alto riesgo. Para estos casos, se consideran un

tratamiento más agresivo, incluyendo omentectomía, radioterapia y quimioterapia adyuvante <sup>52</sup>.

**Cuadro 8.** Categorías de riesgo de recurrencia del cáncer de endometrio <sup>52</sup>

|                          |   |
|--------------------------|---|
| <b>Bajo Riesgo</b>       | Carcinoma de tipo endometrioide<br>Grado 1 y 2<br>Estadio IA  |
| <b>Riesgo Intermedio</b> | Carcinoma de tipo endometrioide<br>Estadio IA + Grado 3<br>Estadio IB + Grado 1 y 2                             |
| <b>Alto Riesgo</b>       | Carcinoma de tipo endometrioide<br>Estadio IB + Grado 3<br>Cualquier estadio + Carcinomas de endometrio tipo II |

**Estadíaaje quirúrgico completo (según la guía de práctica clínica oncológica de neoplasias de útero de NCCN 2018)**

El estadíaaje quirúrgico solo aplica para tumores malignos epiteliales de endometrio y no para sarcomas uterinos. Se considera un estadíaaje quirúrgico completo cuando se realiza histerectomía total, salpingooforectomía bilateral y valoración de las cadenas ganglionares pélvicas y paraaórticas <sup>4</sup>.

El estadíaaje quirúrgico se debe realizar en bloque, evitando diseminación intraperitoneal de la enfermedad o fragmentación tumoral. Estudios científicos apoyan las técnicas quirúrgicas mínimamente invasivas debido al menor tasa de infección de sitio quirúrgico, transfusiones, tromboembolismo y además disminuyen tiempo de hospitalización <sup>4</sup>.

La valoración de cadenas ganglionares comprende la disección de ganglios pélvicos con o sin disección de ganglios paraaórticos. Hasta el día de hoy esto sigue siendo un tema de discusión en las pacientes que presentan una enfermedad confinada al útero, ya que es información pronóstica y para toma de decisiones terapéuticas <sup>4</sup>.

Los ganglios linfáticos disecados para propósitos de estadiaje son los ilíacos externos e internos, obturadores y los ilíacos comunes. La evaluación de ganglios paraaórticos inframesentéricos e infrarenales se disecan en casos de carcinomas de endometrio de alto riesgo, lesiones invasivas, histología de altos grado y carcinomas de tipo II <sup>4</sup>.

El mapeo de ganglio centinela puede ser considerado para estadiaje quirúrgico en pacientes con enfermedad confinada al útero, sin evidencia de enfermedad metastásica demostrada por imágenes o a la exploración <sup>4</sup>.

Durante el estadiaje quirúrgico la evaluación visual de peritoneo, diafragma y superficies serosas es de suma importancia para descartar enfermedad extrauterina. De manera frecuente la biopsia de omento se realiza en los carcinomas de endometrio tipo II <sup>4</sup>.

### **Ganglio Centinela**

El ganglio linfático centinela se define como el primer ganglio linfático que recibe el drenaje del tumor primario y así predice el estatus del resto de ganglios linfáticos <sup>79</sup>. El mapeo de ganglio linfático centinela es una alternativa para determinar la diseminación de tumores sólidos <sup>79</sup> y se considera una evaluación estándar en los carcinomas tempranos de mama, melanoma cutáneo y cáncer de vulva. Recientemente se ha incorporado paulatinamente en el estadiaje para carcinoma de endometrio <sup>16</sup>.

El ganglio linfático centinela además del potencial de predecir el estatus del resto de ganglios linfáticos cuando es positivo, si no se identifica enfermedad metastásica presente debe reflejar el estado negativo de ganglios linfáticos distales al centinela<sup>19</sup>.

## **Drenaje Linfático**

El útero presenta un drenaje linfático complejo, y la diseminación de la enfermedad puede ser dirigida a múltiples regiones linfáticas. Existen tres posibles rutas de drenaje linfático desde el útero<sup>4</sup>:

1. Cadena ilíacas comunes
2. Cadenas inguinales pélvicas
3. Cadenas paraaórticas

## **Sitios de inyección de trazadores**

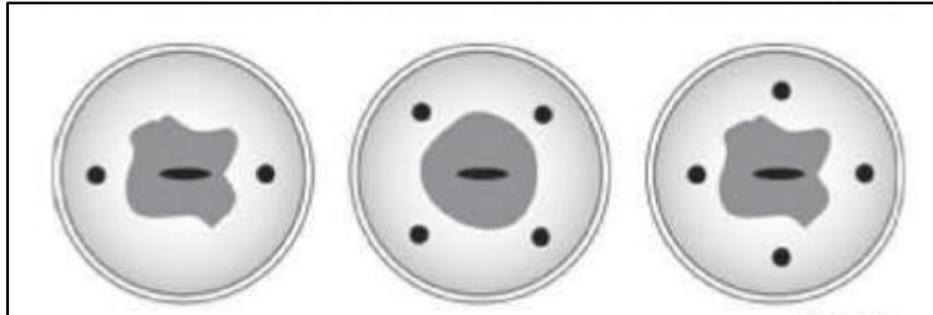
El drenaje linfático del trazador utilizado puede ser diferente de acuerdo con el lugar de inyección de este:

1. Inyección a nivel miometrial subseroso en fondo uterino
2. Inyección cervical
3. Inyección peritumoral por histeroscopia

## **Técnica Quirúrgica (según la guía de práctica clínica oncológica de neoplasias de útero de NCCN 2018)**

La técnica quirúrgica validada para la identificación de ganglios linfáticos es la inyección de colorante a nivel cervical<sup>4</sup>. El drenaje linfático endometrial es complejo y los canales linfáticos paracervicales son considerados los más importantes<sup>80</sup>. El drenaje linfático directo a ganglios paraaórticos ya están documentados<sup>80</sup> y existe una correlación entre la profundidad de la inyección del colorante a nivel cervical con la detección de ganglios linfáticos centinelas paraaórticos<sup>81</sup>.

La combinación con inyección cervical superficial (1-3 mm) con inyección cervical profunda (1-2 cm) logra drenar el colorante en canales linfáticos que se originan a nivel del cuerpo uterino y cérvix, específicamente hablando orígenes linfáticos a nivel superficial subserosa, estromal intermedia y submucosa profunda <sup>4</sup>.

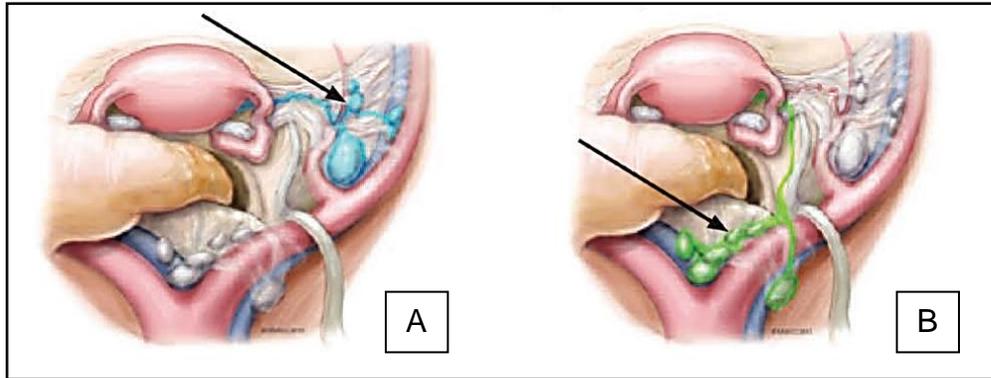


**Figura 11.** Sitios comunes de inyecciones cervicales para el mapeo de ganglio centinela en cáncer de endometrio <sup>4</sup>.

La inyección a nivel cervical permite el drenaje del colorante hacia la región de vasos sanguíneos del útero y troncos linfáticos principales que se condensan a nivel de parametrios y llegan a ligamento ancho para posteriormente dirigirse a ganglios pélvicos y ocasionalmente paraaórticos <sup>4</sup>.

Los troncos linfáticos del cuerpo uterino comúnmente cruzan sobre la arteria umbilical obliterada, con la localización de ganglio linfático centinela más frecuente a nivel medial de la íliaca externa, ventral a la arteria hipogástrica o a nivel superior del musculo obturador <sup>4</sup>.

Mas infrecuente es que los troncos linfáticos no crucen la arteria umbilical obliterada y se dirijan en dirección cefálica siguiendo el meso uréter. En estos casos el ganglio linfático centinela se ubican en la íliaca común en la región presacra <sup>4</sup>.



**Figura 12.** Localización de ganglios linfáticos centinelas. A - Más frecuente, después de inyección cervical <sup>4</sup>. B - Localización infrecuente de ganglio linfático centinela, usualmente encontrados en troncos linfáticos que no cruzan sobre ligamento umbilical y que se dirigen cefálico hacia la arteria ilíaca común y la zona pre sacra siguiendo el meso uréter <sup>4</sup>.

El coloide radiomarcado que más frecuentemente se utiliza es el tecnecio 99m (99mTc), los colorantes se encuentran en variedad (verde indocianina, azul de isisulfan al 1%, azul de metileno al 1%, azul patente al 2.5% de sodio) <sup>4</sup>.

### **Procesamiento**

La valoración por el patólogo de ganglios linfáticos centinelas durante el estadiaje quirúrgico en cáncer de endometrio incluye realizar cortes seriados con posterior procesamiento y tinción con hematoxilina-eosina para determinar la presencia de enfermedad metastásica. En el caso de que la valoración inicial sea negativa, se realiza ultraestadiaje <sup>82</sup>.

### **Ultraestadiaje**

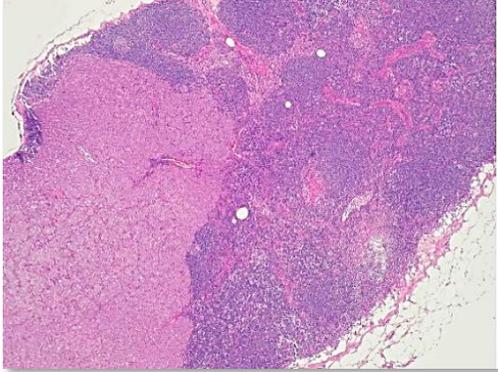
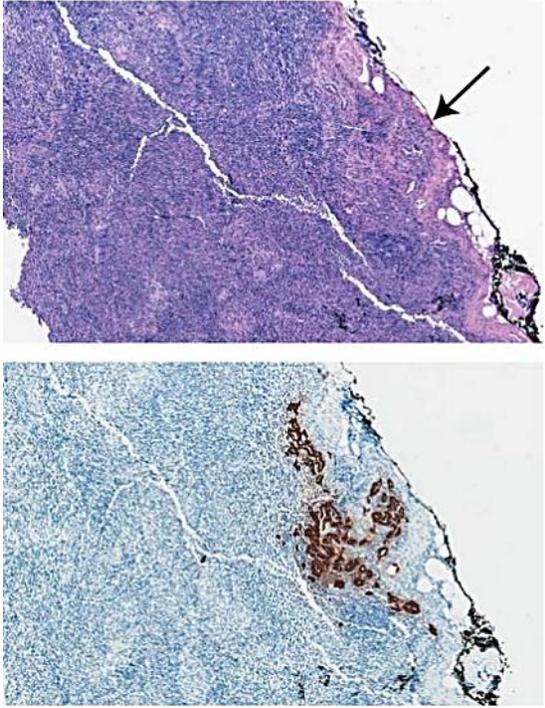
El ultraestadiaje comprende efectuar cortes histológicos adicionales al ganglio linfático centinela negativo en la valoración inicial. A los cortes adicionales se les

realiza tinción con hematoxilina eosina y/o inmunohistoquímica para determinar la presencia de enfermedad metastásica con escaso volumen tumoral <sup>82</sup>.

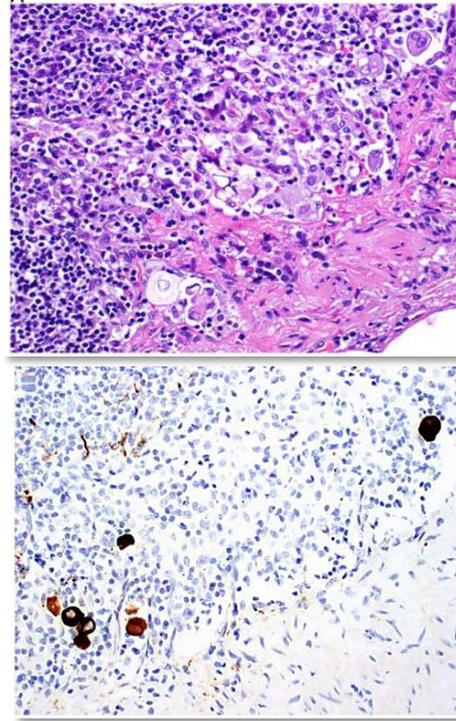
### **Metástasis**

Los ganglios linfáticos centinela afectados por metástasis pueden ser clasificados en tres categorías, basado en el tamaño de la metástasis <sup>83</sup>.

**Cuadro 9.** Clasificación de ganglios linfáticos centinela según el tamaño de la metástasis.

|   |   |
|---|---|
| <p>Macrometástasis: depósito tumoral &gt; 2 mm <sup>83</sup>.</p>     |  <p>Macrometástasis <sup>84</sup></p>   |
| <p>Micrometástasis depósito tumoral &gt;0.2 ≤ 2 mm <sup>83</sup>.</p> |  <p>Metastasis subcapsular clasificada como micrometastasis positivas para PanCK <sup>84</sup></p> |

Depósito de células tumorales aisladas medida  $\leq 0.2$  mm<sup>83</sup> o  $< 200$  células en un solo corte<sup>85</sup>.

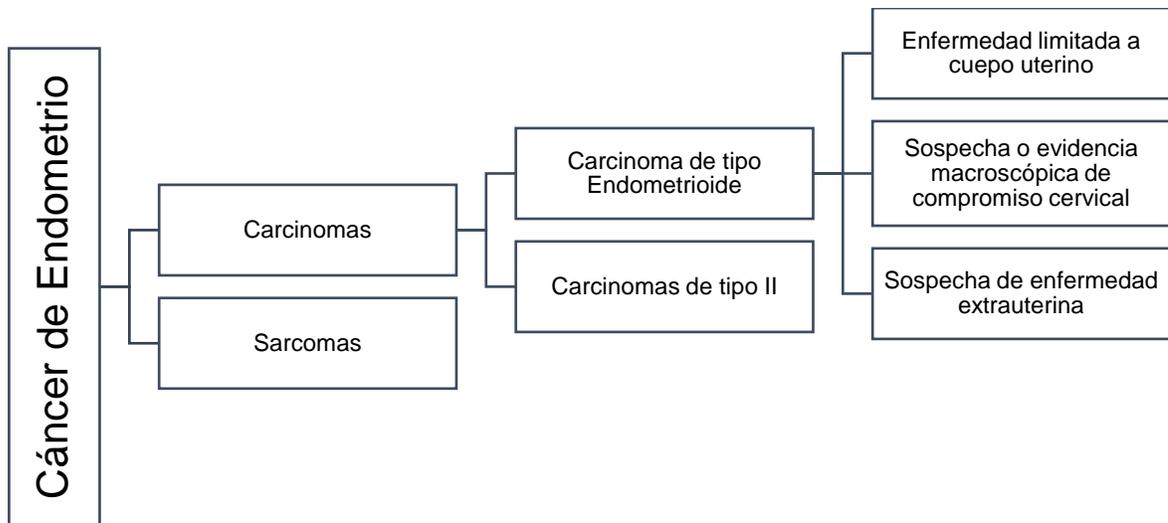


Células tumorales aisladas a nivel subcapsular positivas para PanCK<sup>19</sup>.

El término de enfermedad metastásica con escaso volumen tumoral se define en la literatura de cáncer de mama y cataloga a los depósitos tumorales considerados micro metástasis y células tumorales aisladas. La valoración histopatológica en láminas de hematoxilina-eosina y el uso de estudios de inmunohistoquímica son para determinar la presencia de células tumorales aisladas<sup>85</sup>.

### **Tratamiento de cáncer de endometrio**

La guía de práctica clínica oncológica de neoplasias de útero de NCCN 2018 presenta la guía de tratamiento para cáncer de endometrio y propone un esquema inicial como guía según los hallazgos clínicos iniciales<sup>4</sup>.



**Figura 13.** Guía inicial para tratamiento según los primeros hallazgos clínicos <sup>4</sup>.

A continuación, se resume la guía de tratamiento para cáncer de endometrio, específicamente el grupo de carcinomas.

### **Enfermedad limitada a cuerpo uterino**

Como se ha mencionado anteriormente, la mayoría de las pacientes se encuentran en estadio I a la hora del diagnóstico, por tanto, se recomienda cirugía en bloque, para optimizar los resultados <sup>4</sup>.

Las pacientes que presentan carcinoma de tipo endometrioides confinado a útero (Estadio I), que no presentan contraindicación quirúrgica por comorbilidades asociadas, son sometidas a HTA y SOB con estadiaje quirúrgico completo. Posterior al estadiaje quirúrgico, las pacientes reciben tratamiento adyuvante según el porcentaje de invasión a miometrio y el grado histológico reportado <sup>4</sup>.

**Cuadro 10.** Esquema de tratamiento adyuvante en pacientes con estadio patológico I con histología de tipo endometrioides<sup>4</sup>.

|   |                                 | <b>Grado 1</b>                             | <b>Grado 2</b>                             | <b>Grado 3</b>                                      |
|---|---------------------------------|--|--|---|
| <b>Estadio IA</b><br><b>&lt;50% de invasión a miometrio</b> | Sin factores de riesgo adversos | Observar                                   | Observar o braquiterapia vaginal           |   |
|   | Con factores de riesgo adversos | Observar o braquiterapia vaginal           | Observar o braquiterapia vaginal y/o EBRT* | Braquiterapia vaginal y/o EBRT* ± terapia sistémica |
| <b>Estadio IB</b><br><b>≥50% de invasión a miometrio</b>    | Sin factores de riesgo adversos | Observar o braquiterapia vaginal           |  | Braquiterapia vaginal y/o EBRT* ± terapia sistémica |
|   | Con factores de riesgo adversos | Observar o braquiterapia vaginal y/o EBRT* |  | EBRT* y/o braquiterapia vaginal ± terapia sistémica |

\*Radioterapia de haz externo (EBRT)

Cuando no se logra un estadiaje quirúrgico completo con Estadio IA, grado histológico 1 o 2, sin invasión linfovascular y un tumor menor a 2 cm se decide observar. En caso de que se presente un Estadio IA, grado histológico 1 o 2, con invasión linfovascular y un tumor mayor o igual a 2 cm, se realizan estudios de imágenes con el fin de confirmar que no exista enfermedad extrauterina (Estadios I y II) y se brinda tratamiento adyuvante según el estadio. Si persiste la sospecha o se logra confirmar enfermedad extrauterina, se realiza re-estadiaje quirúrgico o confirmación histopatológica de la enfermedad metastásica y se brinda tratamiento adyuvante según el estadio<sup>4</sup>.

En caso de que la paciente en Estadio I, desee conservar el útero por propósitos de fertilidad, se da tratamiento con progestinas y se realizan biopsias endometriales cada 3-6 meses. Si después de 6 meses de tratamiento hay respuesta completa, se incentiva el embarazo con control estricto y posterior al nacimiento, se realiza HT y SOB con estadiaje quirúrgico completo. Si el cáncer persiste después de 6-12 meses con tratamiento de progestinas se realiza HT y SOB con estadiaje quirúrgico completo. En ambas situaciones el tratamiento postquirúrgico sigue el esquema de cuadro 10 <sup>4</sup>.

Si la valoración prequirúrgica contraindica la cirugía, la paciente puede recibir tratamiento con radioterapia de haz externo (ERBT) y/o braquiterapia o considerar tratamiento sistémico <sup>4</sup>.

### **Sospecha o evidencia macroscópica de compromiso cervical**

En los casos en los que existe sospecha macroscópica de compromiso cervical (Estadio II), se puede realizar biopsia o estudios por imágenes (resonancia magnética), si no habían sido realizadas previamente. Si los resultados son negativos se prosigue con línea de tratamiento en el cuadro 8 <sup>4</sup>.

Si se demuestra compromiso cervical en la valoración macroscópica y la paciente no presenta contraindicaciones quirúrgicas, el tratamiento es HT o histerectomía radical (HR) con SOB y estadiaje quirúrgico completo. Otra opción de tratamiento es ERBT con braquiterapia y posteriormente HT, SOB y estadiaje quirúrgico completo <sup>4</sup>.

Cuando se demuestra compromiso cervical en la valoración macroscópica, pero la valoración prequirúrgica contraindica la cirugía, la opción de tratamiento es ERBT con braquiterapia y/o terapia sistémica, con posterior abordaje quirúrgico, si se vuelve un caso operable. Otra opción para estos casos si se vuelve un caso

operable, es recibir terapia sistémica y posteriormente abordaje quirúrgico. En caso de no poder realizar tratamiento quirúrgico se continua con EBRT y braquiterapia <sup>4</sup>.

Los carcinomas endometriales en estadio II con grado histológico 1 y 2 reciben tratamiento adyuvante con braquiterapia vaginal y/o EBRT. Si el grado histológico reportado es grado 3 la paciente recibe tratamiento con ERBT, braquiterapia vaginal y tratamiento sistémico <sup>4</sup>.

**Cuadro 11.** Esquema de tratamiento adyuvante en pacientes con estadio patológico II con histología de tipo endometriode <sup>4</sup>.

| Grado 1                        | Grado 2 | Grado 3  |
|--------------------------------|---------|--|
| Braquiterapia vaginal y/o EBRT |         | EBRT ± braquiterapia vaginal ± terapia sistémica |

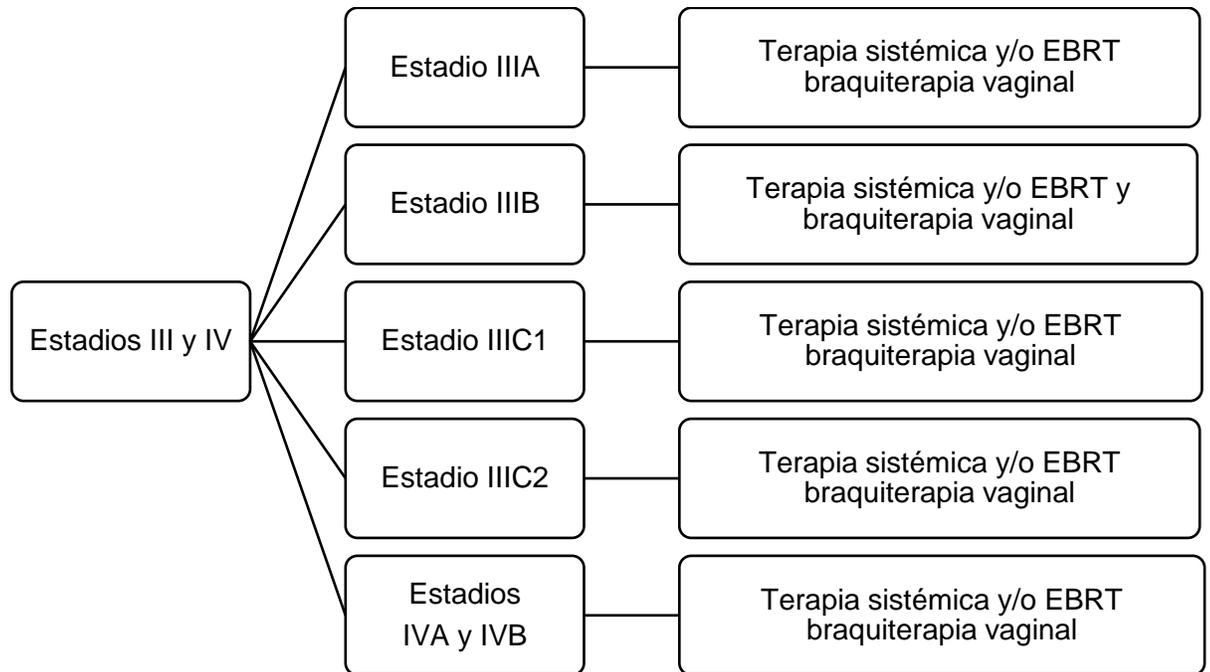
### **Sospecha de enfermedad extrauterina**

Los carcinomas de tipo endometriode en los que exista sospecha de enfermedad extrauterina, existe la opción de enviar marcador tumoral CA-125 y realizar estudios de imágenes. Si hay ascitis, compromiso de omento, ganglios linfáticos, ovarios o peritoneo, el manejo quirúrgico es HT, SOB con estadiaje quirúrgico completo. El tratamiento adyuvante en estos casos se da según el estadio III o IV. En los casos que exista un efecto de masa tumoral se puede considerar quimioterapia prequirúrgica <sup>4</sup>.

Cuando inicialmente la enfermedad afecta vagina, vejiga urinaria, colon o recto, parametrios o ganglios linfáticos y además es irreseccable se proponen dos líneas de tratamiento. Se puede brindar ERBT y/o braquiterapia y/o terapia sistémica para posteriormente revalorar resección quirúrgica. La otra alternativa es dar terapia sistémica y revalorar resección quirúrgica y/o dar radioterapia basándose en la respuesta al tratamiento <sup>4</sup>.

Al existir enfermedad metastásica a distancia el tratamiento es terapia sistémica y/o EBRT y/o terapia hormonal y considerar terapia paliativa con HT y SOB <sup>4</sup>.

En la figura 22, se resume en tratamiento adyuvante de elección para los estadios III y IV con histología de tipo endometriode.



**Figura 14.** Tratamiento adyuvante de elección para los estadios III y IV con histología de tipo endometriode <sup>4</sup>.

## **Carcinomas de tipo II**

Los casos de carcinomas de endometrio de alto riesgo o tipo II la valoración inicial requiere de estudios de imágenes y de manera opcional el marcador tumoral CA-125. Se realiza un abordaje quirúrgico con HT, SOB y estadiaje quirúrgico, considerando extraer la mayor cantidad de enfermedad tumoral macroscópicamente <sup>4</sup>.

**Cuadro 12.** Tratamiento adyuvante de elección para cáncer de endometrio Tipo II<sup>4</sup>.

|                         |   |
|-------------------------|---|
| Estadio IA              | Observar o<br>Quimioterapia ± braquiterapia vaginal o<br>EBRT ± braquiterapia vaginal |
| Estadio IB, II, III, IV | Quimioterapia ± EBRT ± braquiterapia vaginal  |

### **Linfadenectomía**

La linfadenectomía estándar era recomendada para todas las pacientes con cáncer de endometrio e incluía la valoración y disección de ganglios linfáticos tanto pélvicos como paraaórticos. Sin embargo, un abordaje más selectivo e individualizado que pueda contemplar realizar ganglio linfático centinela es recomendado por la NCCN para evitar sobretratar a las pacientes<sup>4</sup>.

Se ha logrado demostrar que la linfadenectomía define el pronóstico y el tratamiento adyuvante de la paciente. Sin embargo, su efecto terapéutico no ha sido demostrado. Los ensayos clínicos no han podido demostrar que la linfadenectomía logre aumentar la supervivencia global ni supervivencia libre de la enfermedad. Se le atribuye además la morbilidad por linfaedema<sup>30</sup>.

Las decisiones para realizar linfadenectomía ya sea solo de ganglios linfáticos pélvicos o pélvicos y paraaórticos, pueden realizarse con los hallazgos encontrados mediante estudios de imágenes o hallazgos intraoperatorios. Los criterios que sugieren que existe un bajo riesgo de metástasis ganglionares son: invasión menor al 50% del espesor del miometrio, tumor de menos de 2 cm o grado histológico 1 o 2<sup>86</sup>.

Hay un grupo de pacientes que no se benefician de la linfadenectomía, sin embargo es muy difícil identificarlas debido a las variables que son incontrolables, como el cambio de grado histológico y la invasión de miometrio en la biopsia definitiva<sup>4</sup>.

En los casos de carcinomas endometrioides estadios IA grado 1 o 2, debido a la baja tasa de metástasis ganglionares (2%) la linfadenectomía no estaría indicada<sup>30</sup>. En los casos de tumores estadio IA grado 3, estadio IB y II y en los tumores no endometrioides (incluso desde estadios iniciales), la linfadenectomía está indicada<sup>30</sup>.

### **CAPITULO III: METODOLOGÍA**

Para el presente trabajo se procedió a consultar fuentes bibliográficas de literatura científica abordando las siguientes categorías de análisis enfocadas en el cáncer de endometrio:

1. Clasificación del cáncer de endometrio
2. Factores de riesgo para cáncer de endometrio
3. Estudios clínicos de ganglio centinela en cáncer de endometrio
4. Técnica quirúrgica de ganglio centinela en cáncer de endometrio
5. Linfadenectomía pélvica y paraaórtica
6. Complicaciones de linfadenectomía
7. Procesamiento de ganglio centinela
8. Ultraestadiaje de ganglio centinela
9. Metástasis en ganglio centinela
10. Reporte histopatológico de cáncer de endometrio
11. Factores pronósticos en cáncer de endometrio
12. Biopsia por congelación de ganglio centinela
13. Manejo oncológico de cáncer de endometrio

Los motores de búsqueda empleados son: PubMed, QxRead, Scielo, Elsevier y Mendeley. La literatura fue seleccionada a partir del año 2000, consultando referencias a nivel mundial en español e inglés. Otros documentos de referencia consultados son los protocolos, guías de manejo, manuales de estadiaje, clasificación de tumores y consensos internacionales usados en el diagnóstico y manejo del cáncer de endometrio.

Durante el análisis de las referencias, se tomó en cuenta artículos de revisión bibliográfica y artículos que incluyan carcinomas de endometrio de bajo y alto riesgo, sin importar el estadiaje clínico.

Con base en esta literatura, se abordarán las categorías de análisis, para intentar construir una visión utilitaria del ganglio centinela como opción para mejorar la eficacia en la identificación de metástasis y al mismo tiempo minimizar comorbilidades asociadas, sin comprometer el adecuado estadiaje de ganglios linfáticos para la toma de decisiones terapéuticas.

## CAPITULO IV: ANÁLISIS

### Concepto de ganglio centinela en cáncer de endometrio

La FIGO recomienda la linfadenectomía como un predictor de la evolución de la enfermedad y es determinante para la valorar la necesidad de brindar tratamiento adyuvante en cáncer de endometrio <sup>37</sup>.

El concepto de ganglio centinela en cáncer de endometrio surge con el fin de superar las limitaciones y complicaciones de la linfadenectomía rutinaria, sin dejar de lado la obtención de información del estado de ganglios linfáticos para un estadiaje quirúrgico completo. Se cree que la disección de ganglio linfático centinela tiene las mismas ventajas que la linfadenectomía minimizando morbilidad <sup>87</sup>.

Debido al éxito que ha tenido la implementación de mapeo de ganglio centinela para cáncer de endometrio en diferentes centros, su aprobación ha ido en aumento y es considerado como una alternativa de la linfadenectomía ya que tiene menos comorbilidades asociadas <sup>28</sup>.

Este concepto es particularmente valioso para el 85% de las pacientes que se diagnostican en estadio I, quienes no presentan enfermedad metastásica. Se sabe que el riesgo de metástasis es menor en ciertos tumores, como los carcinomas de tipo I, y el realizar linfadenectomía completa en esos casos, solo agrega morbilidad en las pacientes <sup>87</sup>. El porcentaje de casos que se encuentran en estadio I con compromiso ganglionar no supera el 11 %, lo que indica que mayoría de las pacientes sometidas a linfadenectomía no presentan enfermedad metastásica <sup>80</sup>.

Recientemente se publicó el estudio prospectivo más largo y multistitucional FIRES, el cual investigó el uso de ganglio centinela en cáncer de endometrio. Logró demostrar la sensibilidad de la técnica de ganglio centinela para detectar metástasis, comparando los resultados de biopsias definitivas de ganglios centinela

con la linfadenectomía completa. Se tomaron casos de cáncer de endometrio en estadio I, sin importar tipo histológico o el grado histológico <sup>6</sup>.

El objetivo principal era determinar el valor predictivo negativo y la sensibilidad de la técnica. Se examinaron 340 casos que fueron sometidos tanto a ganglio centinela como a linfadenectomía, y en 196 pacientes (58%), se les realizó linfadenectomía paraaórtica. En 41 casos (12%) con metástasis ganglionar, 36 casos tenían mapeo de ganglio centinela y 35 (97%) casos fueron diagnosticados de manera correcta en ganglio linfático centinela. La sensibilidad reportada para detección de ganglios positivos fue de 97.2%, con un porcentaje de 2.8 para falsos negativos y el valor predictivo negativo fue de 99.6% <sup>6</sup>.

Cabe destacar que el porcentaje de falsos negativos reportados para ganglio linfático centinela en cáncer de endometrio (2-3%) son similares a los reportados en cáncer de mama (aproximadamente 10%) y cáncer de vulva (aproximadamente 8%) <sup>87</sup>.

### **Linfedema, principal comorbilidad asociada a linfadenectomía**

Las pacientes con cáncer de endometrio presentan dos factores utilizados en el tratamiento, linfadenectomía y radioterapia, que las predispone a desarrollar linfedema de extremidades inferiores. Además, las pacientes con carcinoma de endometrio de tipo endometriode suelen asociar comorbilidades como la obesidad que incrementa el riesgo de linfedema <sup>27</sup>.

Los síntomas y efectos locales que produce linfedema pueden ser manejados medicamente, sin embargo, es una comorbilidad que no se cura y afecta la calidad de vida de la paciente. Algunos síntomas son dolor, lesiones en piel, dificultad de movimiento, dificultad para cumplir con funciones básicas para cuidado propio, afectación en el entorno social y calidad de vida <sup>27</sup>.

La asociación de la linfadenectomía con linfedema, además de afectar la calidad de vida, aumenta los costos de cuidados médicos, aumenta la morbilidad y carece de beneficio en la supervivencia en las pacientes con cáncer de endometrio de bajo riesgo <sup>23</sup>.

Un estudio realizado en 2014 reportó que el riesgo de desarrollar linfedema en pacientes con linfadenectomía por cáncer de endometrio era de 23%, comparado con pacientes que fueron sometidas a HTA, con una prevalencia total de 47%. Otros estudios reportan un rango de prevalencia de linfedema ente 1 y 38% <sup>27</sup>.

Un estudio publicado en el presente año comparó la prevalencia de linfedema en pacientes solo con disección de ganglio linfático centinela y las pacientes con linfadenectomía completa o de sola una hemipelvis, con o sin previa realización de mapeo de ganglio centinela. Se identificaron 1275 pacientes entre enero 2006 y diciembre 2012, a quienes se les envió una encuesta para identificar linfedema como comorbilidad asociada al tratamiento quirúrgico recibido <sup>88</sup>.

En total hubo 599 respuestas, 180 eran de pacientes con ganglio linfático centinela, 352 con linfadenectomía y 67 con HT únicamente. EBRT había sido utilizado en 6% (10/180) de las pacientes con ganglio linfático centinela y en 10% pacientes (35/180) de las pacientes con linfadenectomía. La prevalencia de linfedema fue de 51% (23) en pacientes con EBRT comparado con 35% (170) sin EBRT. Entre más alto el índice de masa corporal, mayor asociación a linfedema (OR 1= 0.04, 95% CI 1.02–1.06, p=0.001) Después de controlar los factores IMC y EBRT, la linfadenectomía mantuvo una asociación independiente con un aumento de la prevalencia de linfedema en comparación con el ganglio linfático centinela (OR = 1.8, IC 95% 1.22–2.69, p = 0.003) <sup>88</sup>.

## **Criterios de inclusión para realizar ganglio centinela en pacientes con cáncer de endometrio**

El mapeo de ganglio centinela (MGC) se considera en estadiaje quirúrgico en los casos con aparente enfermedad confinada al útero, cuando no se ha logrado demostrar diseminación de la enfermedad por estudios de imágenes o con la exploración quirúrgica <sup>4</sup>.

El MGC debe ser realizado en centros con experiencia en este procedimiento. Hay evidencia reciente que indica que el mapeo de ganglio centinela puede ser utilizado para cáncer de endometrio con tipos histológicos de alto riesgo <sup>4</sup>.

Si las pacientes presentan enfermedad metastásica basada en estudios de imágenes o exploración quirúrgica, la disección ganglionar no tendrá repercusiones en el manejo <sup>4</sup>.

## **Técnica quirúrgica para realizar el mapeo de ganglio centinela en cáncer de endometrio**

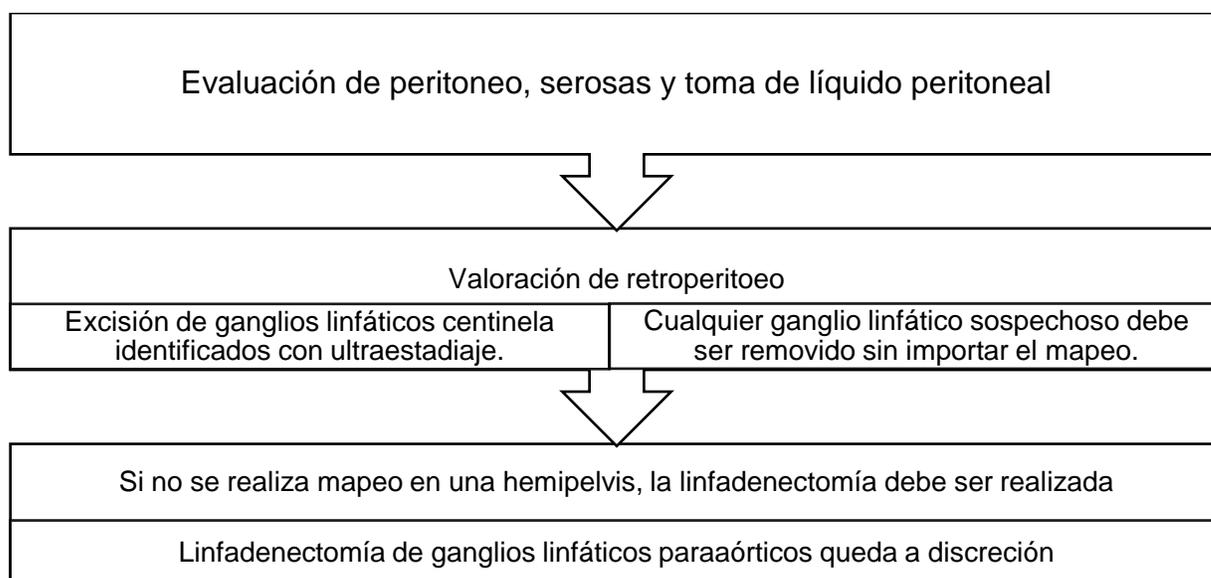
El MGC en cáncer de endometrio se encuentra bajo estudio, y hasta la fecha no hay estudios científicos que evalúen esta técnica en cáncer de endometrio <sup>4</sup>.

Estudios prospectivos y retrospectivos comparan la linfadenectomía con la técnica de ganglio centinela <sup>4</sup>. El fracaso en la detección de ganglio centinela es multifactorial, y se ha relacionado a la falta de experiencia del cirujano, sitios de inyección de colorante o factores en el paciente <sup>87</sup>.

Si el ganglio linfático centinela es considerado, la experiencia del cirujano y minuciosa atención a la técnica es crítica <sup>4</sup>. Se estima que la detección de ganglio centinela durante el estadiaje quirúrgico tiene una media de 81% (23 -100%) <sup>89</sup>.

Los falsos negativos aumentan cuando el cirujano no evalúa las hemipelvis de forma independiente una de la otra <sup>25</sup>. Debido a estas observaciones, se creó un algoritmo para ganglio centinela para cáncer de endometrio por la guía de práctica clínica oncológica de neoplasias de útero, de la National Comprehensive Cancer Network, la cual enfatiza la valoración ganglionar bilateral <sup>24</sup>.

**Cuadro 13.** Algoritmo para ganglio linfático centinela durante estadiaje quirúrgico en cáncer de endometrio, propuesto por la guía de práctica clínica oncológica de neoplasias de útero de NCCN 2018 <sup>4</sup>.



La adherencia a este algoritmo tiene como resultado una predicción precisa para detección de ganglios linfáticos pélvicos con enfermedad metastásica, con <5 % de falsos negativos <sup>4</sup>.

El verde indocianina (ICG) ha surgido recientemente como un colorante efectivo que requiere cámara infrarroja para la localización de ganglio centinela <sup>4</sup>. Tiene un alto índice de detección y es el más utilizado en los centros que practican la técnica de ganglio centinela <sup>4</sup>.

Existe literatura muy diversa en relación con los trazadores utilizados en ganglio centinela. Cuando se recolecta la información al respecto, el uso únicamente de ICG o en combinación con colorante azul y radio trazador es el que presenta mejor detección <sup>89</sup>.

Metaanálisis reportan el ICG con mayor rango de detección bilateral en comparación con otros trazadores utilizados individualmente. Cuando el colorante azul y Tc99 se combinan, la detección en general es similar a ICG, sin embargo la comparación de detección bilateral suele ser mayor con ICG <sup>90</sup>.

Se ha observado que el rango de detección bilateral con el uso de ICG, es dependiente de la experiencia del cirujano <sup>90</sup>. Debido a esto, cuando el cirujano utiliza ICG como trazador, se espera que exista una curva de aprendizaje en la detección de ganglios de forma bilateral y se sugiere utilizar un segundo trazador al inicio de la implementación de la técnica <sup>87</sup>.

Existe debate sobre el sitio óptimo para inyectar el trazador, con la preocupación que la inyección cervical pueda fallar en el mapeo, específicamente en la región paraaórtica. Los cirujanos sin embargo utilizan y prefieren la inyección cervical <sup>89</sup>, ya que es la técnica con mayor evidencia de alto índice de detección <sup>91</sup>.

SENTI-ENDO, un estudio prospectivo, multicéntrico utilizó inyección cervical dual de Tc99 y colorante azul en pacientes con cáncer de endometrio en estadio temprano. Se incluyeron 133 pacientes a las cuales se les administraron 4 inyecciones cervicales (3, 6, 9 y 12 hrs), se identificaron los ganglios linfáticos por visualización directa. A todas las pacientes se les realizó una linfadenectomía pélvica y la linfadenectomía paraaórtica se realizó a pacientes con carcinoma endometrial tipo II o en las que evidenciaron enfermedad metastásica en alguno de los ganglios extirpados. La tasa de detección global fue de 89%, se detectaron ganglios linfáticos centinelas paraaórticos en 5 pacientes, que además asociaban

otro ganglio pélvico. La tasa de detección en hemipelvis derecha fue de 77% y para la izquierda de 76% <sup>92</sup>.

Existe controversia con la relativamente baja tasa de detección global (89%), la cual atribuyen al largo período de tiempo transcurrido entre la inyección de radiocoloide y el procedimiento (media de 22 horas). Tras el análisis anatomopatológico se obtuvo un valor predictivo negativo global de 97% y una sensibilidad del 84% <sup>25</sup>.

En cuanto a la inyección de miometrio a nivel subseroso en fondo uterino la tasa de detección más alta reportada en estudios es del 92%, utilizando 8 puntos de inyección subserosa. Lo cual indica, comparando con estudios previos, que la tasa de detección aumenta con el número de inyecciones en diferentes lugares del cuerpo uterino <sup>93</sup>.

Solima en 2012, publicó un estudio prospectivo en 59 pacientes sobre la técnica de inyección peritumoral, realizando disección pélvica y paraaórtica en pacientes estadio II o mayor y de forma selectiva a las pacientes con estadio I con ganglio centinela positivo. Las inyecciones subendometriales de Tc99 dependieron de las características del tumor. Cuando era una lesión localizada se aplicaban inyecciones a las 3, 6, 9 y 12h peritumoral, y en los tumores que involucraban toda la cavidad, se aplicaron inyecciones en las cuatro paredes endometriales y en el fondo. Se obtuvo una tasa de detección del 95% y en 56% de los casos se presentó algún ganglio centinela en el área paraaórtica. Los resultados fueron un valor predictivo negativo del 98% y una sensibilidad del 90%. Es probable que este método sea el que refleje mejor el estado linfático pélvico y paraaórtico en pacientes con tumores de alto riesgo, pero aún no hay más estudios al respecto <sup>94</sup>.

Para evitar caer en malinterpretaciones de resultados, es importante reconocer que los estudios realizados en este tema tienen variables limitaciones. Algunos factores cuestionables en los diferentes estudios es la selección de las pacientes, la

extensión de disección de ganglios linfáticos y la estandarización de terapia postquirúrgica. Otras variables son la falta de revisión en el campo patológico y el nivel de preparación del cirujano <sup>4</sup>.

En resumen, la inyección de miometrio a nivel subseroso muestra mayores tasas de detección global y de ganglio centinela paraaórtico, mientras que la inyección cervical muestra mayores tasas de detección de ganglio centinela bilateral y se obtienen utilizando una combinación de azul de metileno con Tc99 <sup>95</sup>.

### **Procesamiento de la biopsia definitiva de ganglio linfático centinela**

El concepto del mapeo de ganglio centinela en cáncer de endometrio se encuentra en la literatura desde hace más de 10 años, y hasta el momento no existe un consenso para una óptima valoración patológica. Además, llama la atención que no haya una base científica suficiente para el desarrollo de estos protocolos, y las guías en patología ginecológica son limitadas <sup>19</sup>.

En un estudio reciente sobre los métodos a utilizar para el ultraestadiaje de ganglio linfático centinela de cáncer de endometrio en el MD Anderson Cancer Center, se utilizó la practica estándar de dicho servicio para ganglio linfático centinela. Todos los especímenes recibidos eran seccionados de manera perpendicular al eje longitudinal en intervalos de 2 mm e incluidos en su totalidad. La viabilidad de las técnicas para ganglio centinela en cáncer de endometrio han sido documentadas en varios artículos y los protocolos utilizados son muy variables <sup>19</sup>.

A continuación se resumen los protocolos utilizados en diferentes artículos científicos sobre el ganglio linfático centinela en cáncer de endometrio con ultraestadiaje <sup>19</sup>.

**Cuadro 14.** Estudios de ganglio centinela en cáncer de endometrio con ultraestadiaje <sup>19</sup>.

| Referencias  | No. Pacientes | Protocolo del ganglio linfático centinela  | Falso Negativo           | Tasa global de Ganglio linfático Metástasis (%) |
|--|---------------|--|--------------------------|---|
| Maccauro et al. (9)  | 26            | Para todos los SLN, 3 láminas de H&E con niveles cada 100–500 µm; se agregó citoqueratina para carcinoma seroso y de células claras.   | 0                        | 15.4  |
| Delaloye et al. (10)   | 60            | Ganglios linfáticos cortes seriados cada 2 mm; para todos los SLN, se realizaron 3 niveles cada 250 µm; se agregó citoqueratina si la H&E en cada nivel era negativa.  | 0                        | 15  |
| Lopes et al. (11)  | 31            | Ganglios linfáticos con cortes seriados cada 3 mm paralelos al eje más largo; cuando la lámina inicial de H&E era negativa, se agregó tinción de queratina   | 1 pt (4%)                | 19.3  |
| Perrone et al. (12)  | 54            | Ganglios linfáticos con cortes seriados cada 2-3 mm perpendiculares al eje más largo, múltiples niveles de H&E sin intervalos específicos; niveles adicionales para citoqueratina cuando la H&E era negativa | 0                        | 11  |
| Bats et al. (13)   | 43            | Para todos los ganglios linfáticos, 5 niveles a 250 µm (4 láminas de H&E, 1 citoqueratina)   | 0                        | 23.2  |
| Barranger et al. (14)  | 33            | Todos los ganglios linfáticos con cortes seriados cada 3 mm perpendiculares al eje más largo: 2 niveles cada 4 cortes separados por 150 µm; citoqueratina en el segundo nivel si H&E era negativa            | 0                        | 24  |
| Robova et al. (15)   | 91            | Todos los ganglios linfáticos, 1 nivel cada 40 µm (número de láminas de H&E por SLN no reportado)  | 0                        | 5.5   |
| Ballester et al. (SENTI- ENDO study) (16)  | 125           | Ganglios linfáticos con cortes seriados cada 3 mm perpendiculares al eje más largo; para todos los SLN 4 niveles a intervalos de 200 µm; H&E y citoqueratina para cada nivel.                                | 0 (per hemipelvis)       | 16  |
| Koskas et al. (17)   | 187           | Todos los ganglios linfáticos con cortes seriados cada 3 mm perpendiculares al eje más largo; para todos los SLN 4 niveles a intervalos de 150 µm; H&E y citoqueratina para cada nivel.                      | Not reported             | 20  |
| Kim et al. (18)  | 508           | Cuando lamina inicial de H&E era negativa, se realizaron 2 niveles adicionales cada 50 µm; H&E y citoqueratina en cada nivel   | 1 pt (0.2%)              | 12.6  |
| Naoura et al. (19)   | 180           | Ganglios linfáticos con cortes seriados cada 3 mm; para todos los SLN 4 niveles cada 150 µm; H&E y citoqueratina en cada nivel   | 3 pts (9%per hemipelvis) | 14  |
| Touhami et al. (20)  | 268           | Ganglios linfáticos con cortes seriados perpendiculares al eje más largo; 6 niveles cada 40 µm con inmunotinción de pancitokeratina entre los niveles 3 y 4  | 1 pt (2%)                | 17  |
| Holloway et al. (21)   | 117           | 3 niveles de H&E y 1 inmunotinción de pancitokeratina cada 50 µm   | 1 pt (2.8%)              | 30  |
| Algunos grupos publicaron varios estudios, con datos superpuestos; en tales casos, se seleccionó el estudio más completo. H&E indica hematoxilina y eosina; pte, paciente; SLN, ganglio linfático centinela. |               |  |                          |   |

El estudio FIRES realizó cortes seriados perpendiculares al eje más largo en intervalos de 3 mm o hemisección si median menos de 1.5 cm. Se realizaba dos cortes a cada bloque de parafina a 50 µm, uno se teñía con HE y la otra lamina era reservada. En los casos en que no se identificaba enfermedad metastásica en HE se procesaba PanCK AE1AE3 en la lámina previamente reservada <sup>87</sup>.

### **Detección de metástasis**

La terminología mencionada para clasificar la enfermedad metastásica en ganglio linfático para cáncer de endometrio es la misma utilizada en la literatura de cáncer de mama. Hasta el momento no existe un estudio que establezca si estos parámetros tienen una relevancia clínica significativa para cáncer de endometrio <sup>19</sup>. A pesar de que las células tumorales aisladas no cambian el estadiaje, se cree es de suma importancia recolectar la información sobre enfermedad metastásica con escaso volumen tumoral para posteriores análisis, los cuales podrían determinar si existe alguna significancia clínica en estos casos <sup>83</sup>.

En el estudio FIRES, a todas las pacientes se les realizó linfadenectomía y en promedio se disecaron 18 ganglios linfáticos. Cerca del 60% de las pacientes fueron sometidas a linfadenectomía pélvica y paraaórtica, incluyendo el 75% de los casos de pacientes con cáncer de endometrio de alto grado, quienes tienen mayor riesgo de presentar células tumorales aisladas. Las metástasis detectadas en ganglios linfáticos paraaórticos fue en el 1% de los casos <sup>6</sup>.

### **Procesamiento de ultraestadiaje en ganglio linfático centinela**

Se ha logrado determinar que el ultraestadiaje y realización de estudios de inmunohistoquímica aumenta la cantidad de casos con enfermedad metastásica con escaso volumen tumoral <sup>96</sup>.

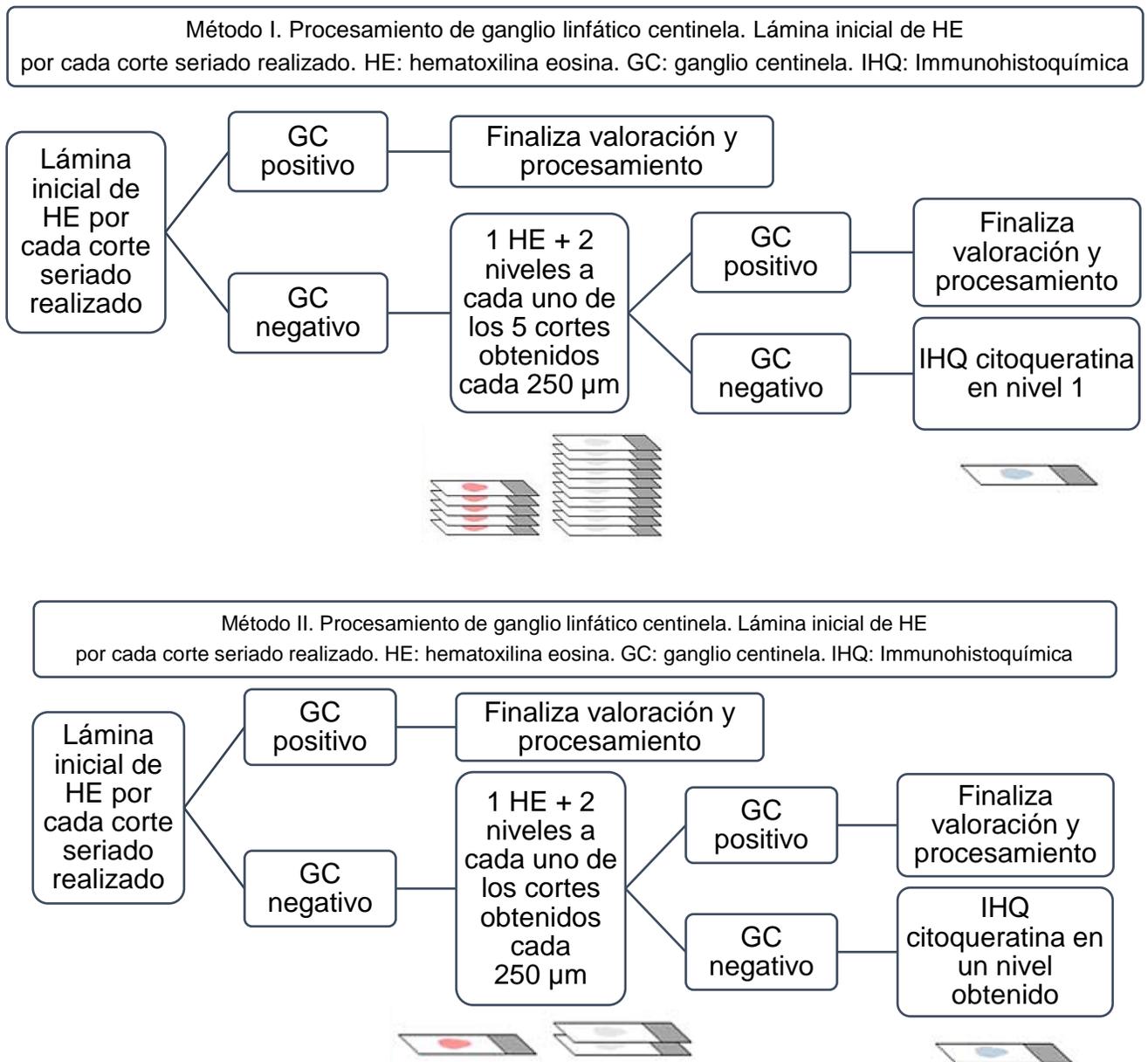
El significado de células tumorales aisladas encontradas en ganglios centinelas de cáncer de mama ha sido estudiado y actualmente se consideran ganglios linfáticos negativos según la última publicación de la AJCC. Ya hay estudios en proceso de investigación para descubrir el significado de las células tumorales aisladas en ganglio centinela de endometrio <sup>4</sup>.

Se ha visto que mapeo con ultraestadiaje puede aumentar la detección de metástasis en ganglios linfáticos teniendo falsos negativos de valores bajos en pacientes con enfermedad confinada al útero <sup>4</sup>.

Laboratorios de patología han desarrollado protocolos para maximizar la detección de metástasis ocultas, aumentando la cantidad de cortes examinados y agregando estudios de inmunohistoquímica <sup>82</sup>. Múltiples estudios han demostrado, sin importar cual sea el protocolo utilizado, que el ultraestadiaje de ganglios linfáticos centinela aumentan la detección de enfermedad metastásica <sup>95</sup>.

Estudios reportan que realizar ultraestadiaje aumenta hasta un 44% el número de ganglios linfáticos centinela positivos, lo que lleva a un aumento de 4.9% de casos nuevos que presentan ganglios centinelas positivos <sup>82</sup>.

En el estudio realizado en el MD Anderson Cancer Center sobre los métodos a utilizar para el ultraestadiaje de ganglio linfático centinela de cáncer de endometrio, se analizaron los resultados de dos métodos de procesamiento para ultraestadiaje. La mayoría de los casos positivos fueron identificados en láminas de hematoxilina eosina y la detección de células tumorales aisladas mejoró con inmunohistoquímica (keratin immunoperoxidase stain). Además no hubo ventaja aparente entre ambos protocolos en cuanto a la detección de enfermedad metastásica <sup>19</sup>.



**Figura 15.** Descripción gráfica de dos métodos utilizados en estudio realizado en el MD Anderson Cancer Center <sup>19</sup>.

### Biopsia por congelación de ganglio linfático centinela

El análisis de ganglios linfáticos centinela en cáncer de endometrio mediante biopsia por congelación, no es realizada de manera rutinaria ya que las guías de la NCCN sugieren realizar valoración mediante ultraestadiaje <sup>75</sup>.

Estudios reportan que aproximadamente un 7% de los ganglios linfáticos centinela son reportados como “nódulos linfáticos vacíos”. En estos casos, durante la valoración histológica, la muestra se conforma de tejido fibro adiposo sin tejido nodal valorable <sup>97</sup>.

El utilizar la biopsia por congelación para detección de “nódulos linfáticos vacíos” tiene una sensibilidad del 100% demostrada en cáncer de mama <sup>97</sup> y recientemente en un estudio de cáncer de endometrio. Estos análisis sugieren que la utilización de biopsia por congelación permitiría reducir el número de casos con un incorrecto estadiaje quirúrgico. Además brindaría beneficios como evitar un procedimiento de re estadiaje en pacientes con cáncer de endometrio de alto riesgo <sup>15</sup>.

Si la razón para realizar ganglio linfático centinela es intentar reducir la morbilidad asociada a linfadenectomía completa de ganglios pélvicos y paraaórticos, la biopsia por congelación puede mejorar los beneficios evitando la necesidad de otro procedimiento quirúrgico para estadiaje completo <sup>15</sup>.

## CAPÍTULO V. CONCLUSIONES

Utilizar la técnica de ganglio linfático centinela en pacientes con cáncer de endometrio, ofrece una alternativa de evaluación linfática válida y eficaz para disminuir el número de pacientes sobretratadas.

Está demostrado que permite valorar el estado ganglionar en los casos de bajo riesgo, disminuyendo el riesgo quirúrgico comparado a una linfadenectomía, seleccionando solo los casos en que es realmente necesaria. Además, presenta ventajas en cuanto a frecuencia y severidad de complicaciones quirúrgicas y comorbilidades asociadas, como lo es la linfedema. En los casos de medio y alto riesgo hasta el día de hoy no se considera una técnica validada.

Es importante recalcar la importancia del reporte histopatológico de la biopsia diagnóstica, la cual otorga el grado y el estadiaje en el que se encuentra la paciente. Los hallazgos reportados en la biopsia permiten valorar la posibilidad de realizar la técnica de ganglio centinela o realizar linfadenectomía en base al riesgo reportado. Sin embargo, el reporte de factores claves histopatológicos pueden variar posterior a la cirugía, lo cual implica algunas pacientes pueden ser infraestadiadas ya que realmente presentan un riesgo mayor al reportado previo a la cirugía.

La técnica quirúrgica requiere principalmente de la experiencia del cirujano y valoración minuciosa de los ganglios linfáticos pélvicos y paraaórticos. La inyección cervical es la técnica con mayor índice de detección, con azul de metileno y TC99, aunque existen análisis que reportan una detección bilateral mayor con ICG.

El procesamiento de la biopsia de ganglio linfático centinela no tiene un protocolo validado en el campo de anatomía patológica, por lo cual estudios en el tema utilizan protocolos de procesamiento con los que se encuentran familiarizados.

El reporte de enfermedad metastásica es igual a los parámetros utilizados en cáncer de mama, y se desconoce si las medidas utilizadas para reportar enfermedad metastásica en mama tienen relevancia clínica en cáncer de endometrio.

El hallazgo de enfermedad metastásica con escaso volumen tumoral, a pesar de que no afecta el estadiaje de la paciente, estudios posteriores podrían determinar si el impacto pronóstico es nulo, como ocurre en el cáncer de mama.

Las ventajas demostradas hasta el momento del ganglio linfático centinela en cáncer de endometrio, necesitan continuar siendo investigadas, con la finalidad de perfeccionar la técnica, establecer protocolos de procesamiento & valoración en el laboratorio de patología y adquirir mayor experiencia para el beneficio de las pacientes.

## REFERENCIAS

1. Siegel R, Naishadham D. Cancer statistics, 2013. *CA A Cancer J* .... 2013. doi:10.3322/caac.20073
2. Corpus U. Tumours of the Uterine Corpus. *WHO Classif Tumours Female Reprod Organs*. 2014.
3. Ministerio de Salud. Estadística de Cáncer - Registro Nacional Tumores. <https://www.ministeriodesalud.go.cr/index.php/vigilancia-de-la-salud/estadisticas-y-bases-de-datos/estadisticas/estadistica-de-cancer-registro-nacional-tumores>. Published 2015. Accessed August 25, 2018.
4. Koh WJ, Abu-Rustum NR, Bean S, et al. Uterine Neoplasms, Version 1.2018: Clinical practice guidelines in oncology. *JNCCN J Natl Compr Cancer Netw*. 2018;16(2):170-199. doi:10.6004/jnccn.2018.0006
5. Barton DPJ, Naik R, Herod J. Efficacy of systematic pelvic lymphadenectomy in endometrial cancer (MRC ASTEC Trial) A Randomized Study. *Int J Gynecol Cancer*. 2009;19(8):1465. doi:10.1111/IGC.0b013e3181b89f95
6. Rossi EC, Kowalski LD, Scalici J, et al. A comparison of sentinel lymph node biopsy to lymphadenectomy for endometrial cancer staging (FIRES trial): a multicentre, prospective, cohort study. *Lancet Oncol*. 2017;18(3):384-392. doi:10.1016/S1470-2045(17)30068-2
7. Hernandez E. ACOG practice bulletin #65: Management of endometrial cancer [1]. *Obstet Gynecol*. 2006. doi:10.1097/01.AOG.0000209463.53764.e7
8. Leitao MM, Khoury-Collado F, Gardner G, et al. Impact of incorporating an algorithm that utilizes sentinel lymph node mapping during minimally invasive procedures on the detection of stage IIIc endometrial cancer. *Gynecol Oncol*. 2013;129(1):38-41. doi:10.1016/j.ygyno.2013.01.002
9. Aalders JG, Thomas G. Endometrial cancer-Revisiting the importance of pelvic and para aortic lymph nodes. *Gynecol Oncol*. 2007. doi:10.1016/j.ygyno.2006.10.013
10. Panici PB, Basile S, Maneschi F, et al. Systematic pelvic lymphadenectomy

- vs no lymphadenectomy in early-stage endometrial carcinoma: Randomized clinical trial. *J Natl Cancer Inst.* 2008. doi:10.1093/jnci/djn397
11. Courtney-Brooks M, Scalici JM, Tellawi AR, Cantrell LA, Duska LR. Para-aortic lymph node dissection for women with endometrial adenocarcinoma and intermediate- to high-risk tumors : Does it improve survival? *Int J Gynecol Cancer.* 2014. doi:10.1097/IGC.0000000000000008
  12. Mariani A, Webb MJ, Keeney GL, Haddock MG, Calori G, Podratz KC. Low-risk corpus cancer: Is lymphadenectomy or radiotherapy necessary? In: *American Journal of Obstetrics and Gynecology.* ; 2000. doi:10.1067/mob.2000.107335
  13. Mariani A, Dowdy SC, Cliby WA, et al. Prospective assessment of lymphatic dissemination in endometrial cancer: A paradigm shift in surgical staging. *Gynecol Oncol.* 2008. doi:10.1016/j.ygyno.2008.01.023
  14. Şenol T, Polat M, Özkaya E, Karateke A. Misinterpretation of Frozen Section in Endometrial Cancer Cases: Does It Have Any Effect on Disease-free and Overall Survival? *Int J Gynecol Pathol.* 2017;36(6):550-554. doi:10.1097/PGP.0000000000000367
  15. Casarin J, Multinu F, Pasupathy K, et al. Frozen Section for Detection of Lymph Nodes After Cervical Injection with Indocyanine Green (ICG) for Sentinel Lymph Node Technique in Endometrial Cancer Staging. *Ann Surg Oncol.* 2018. doi:10.1245/s10434-018-6698-9
  16. SGO Clinical Practice Endometrial Cancer Working Group, Burke WM, Orr J, et al. Endometrial cancer: a review and current management strategies: part II. *Gynecol Oncol.* 2014. doi:10.1016/j.ygyno.2014.06.003
  17. Holloway RW, Abu-Rustum NR, Backes FJ, et al. Sentinel lymph node mapping and staging in endometrial cancer: A Society of Gynecologic Oncology literature review with consensus recommendations. *Gynecol Oncol.* 2017;146(2):405-415. doi:10.1016/j.ygyno.2017.05.027
  18. Boronow RC, Morrow CP, Creasman WT, et al. Surgical staging in endometrial cancer: clinical-pathologic findings of a prospective study. *Obstet Gynecol.* 1984.

19. Euscher E, Sui D, Soliman P, et al. Ultrastaging of Sentinel Lymph Nodes in Endometrial Carcinoma According to Use of 2 Different Methods. *Int J Gynecol Pathol*. 2018;37(3):242-251. doi:10.1097/PGP.0000000000000415
20. Creasman WT, Morrow CP, Bundy BN, Homesley HD, Graham JE, Heller PB. Surgical pathologic spread patterns of endometrial cancer: A gynecologic oncology group study. *Cancer*. 1987. doi:10.1002/1097-0142(19901015)60:8+<2035::AID-CNCR2820601515>3.0.CO;2-8
21. Lindqvist E, Wedin M, Fredrikson M, Kjølhede P. Lymphedema after treatment for endometrial cancer – A review of prevalence and risk factors. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2017;211:112-121. doi:10.1016/j.ejogrb.2017.02.021
22. Geppert B, Lönnerfors C, Bollino M, Persson J. Sentinel lymph node biopsy in endometrial cancer—Feasibility, safety and lymphatic complications. *Gynecol Oncol*. 2018;148(3):491-498. doi:10.1016/j.ygyno.2017.12.017
23. Dowdy SC, Borah BJ, Bakkum-Gamez JN, et al. Prospective assessment of survival, morbidity, and cost associated with lymphadenectomy in low-risk endometrial cancer. *Gynecol Oncol*. 2012. doi:10.1016/j.ygyno.2012.06.035
24. Abu-Rustum NR. Sentinel lymph node mapping for endometrial cancer: a modern approach to surgical staging. *J Natl Compr Canc Netw*. 2014. doi:10.6004/JNCCN.2014.0026
25. Ballester M, Dubernard G, Lécuru F, et al. Detection rate and diagnostic accuracy of sentinel-node biopsy in early stage endometrial cancer: A prospective multicentre study (SENTI-ENDO). *Lancet Oncol*. 2011. doi:10.1016/S1470-2045(11)70070-5
26. Koskas M, Chereau E, Ballester M, et al. Accuracy of a nomogram for prediction of lymph-node metastasis detected with conventional histopathology and ultrastaging in endometrial cancer. *Br J Cancer*. 2013;108(6):1267-1272. doi:10.1038/bjc.2013.95
27. Yost KJ, Cheville AL, Al-Hilli MM, et al. Lymphedema after surgery for endometrial cancer: Prevalence, risk factors, and quality of life. *Obstet Gynecol*. 2014. doi:10.1097/AOG.0000000000000372

28. Khoury-Collado F, St. Clair C, Abu-Rustum NR. Sentinel Lymph Node Mapping in Endometrial Cancer: An Update. *Oncologist*. 2016;21(4):461-466. doi:10.1634/theoncologist.2015-0473
29. Abu-Rustum NR, Khoury-Collado F, Pandit-Taskar N, et al. Sentinel lymph node mapping for grade 1 endometrial cancer: Is it the answer to the surgical staging dilemma? *Gynecol Oncol*. 2009. doi:10.1016/j.ygyno.2009.01.003
30. Colombo N, Creutzberg C, Amant F, et al. ESMO-ESGO-ESTRO Consensus Conference on Endometrial Cancer: diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2016;27(1):16-41. doi:10.1093/annonc/mdv484
31. American Cancer Society. Cancer Facts and Figures 2018. *Am Cancer Soc*. 2018:1-71. doi:10.1182/blood-2015-12-687814
32. PDQ Adult Treatment Editorial Board. *Endometrial Cancer Treatment (PDQ®): Health Professional Version.*; 2002.
33. Suarez AA, Felix AS, Cohn DE. Bokhman Redux: Endometrial cancer “types” in the 21st century. *Gynecol Oncol*. 2017;144(2):243-249. doi:10.1016/j.ygyno.2016.12.010
34. Bokhman JAN V. Two Pathogenetic Types of Endometrial Carcinoma. 1983;17.
35. Murali R, Soslow RA, Weigelt B. Classification of endometrial carcinoma : more than two types. *Lancet Oncol*. 2014;15(7):e268-e278. doi:10.1016/S1470-2045(13)70591-6
36. Ali AT. Risk factors for endometrial cancer. *Ces Gynekol*. 2013. doi:10.1016/0090-8258(74)90003-1
37. Burke WM, Orr J, Leitao M, et al. Endometrial cancer: A review and current management strategies: Part i. *Gynecol Oncol*. 2014. doi:10.1016/j.ygyno.2014.05.018
38. Felix AS, Weissfeld JL, Stone RA, et al. Factors associated with Type i and Type II endometrial cancer. *Cancer Causes Control*. 2010. doi:10.1007/s10552-010-9612-8
39. Cote ML, Alhadj T, Ruterbusch JJ, et al. Risk factors for endometrial cancer in black and white women: a pooled analysis from the epidemiology of

- endometrial cancer consortium (E2C2). *Cancer Causes Control*. 2015. doi:10.1007/s10552-014-0510-3
40. Chen Q, Tong M, Guo F, Lau S, Zhao M. Parity correlates with the timing of developing endometrial cancer, but not subtype of endometrial cancer. *J Cancer*. 2015. doi:10.7150/jca.12736
  41. Allard JE, Maxwell GL. Race disparities between black and white women in the incidence, treatment, and prognosis of endometrial cancer. *Cancer Control*. 2009. doi:10.1177/107327480901600108
  42. Bharati R, Jenkins MA, Lindor NM, et al. Does risk of endometrial cancer for women without a germline mutation in a DNA mismatch repair gene depend on family history of endometrial cancer or colorectal cancer? *Gynecol Oncol*. 2014. doi:10.1016/j.ygyno.2014.03.011
  43. Nead KT, Sharp SJ, Thompson DJ, et al. Evidence of a Causal Association between Insulinemia and Endometrial Cancer: A Mendelian Randomization Analysis. *J Natl Cancer Inst*. 2015. doi:10.1093/jnci/djv178
  44. Ali AT. Reproductive factors and the risk of endometrial cancer. *Int J Gynecol cancer*. 2014. doi:10.1097/IGC.0000000000000075
  45. Pfeiffer RM, Mitani A, Landgren O, et al. Timing of births and endometrial cancer risk in Swedish women. *Cancer Causes Control*. 2009. doi:10.1007/s10552-009-9370-7
  46. Yang HP, Cook LS, Weiderpass E, et al. Infertility and incident endometrial cancer risk: A pooled analysis from the epidemiology of endometrial cancer consortium (E2C2). *Br J Cancer*. 2015. doi:10.1038/bjc.2015.24
  47. Renehan AG, Mackintosh ML, Crosbie EJ. Obesity and endometrial cancer: Unanswered epidemiological questions. *BJOG An Int J Obstet Gynaecol*. 2016. doi:10.1111/1471-0528.13731
  48. Lin T, Zhao X, Kong WM. Association between adiponectin levels and endometrial carcinoma risk: Evidence from a dose-response meta-analysis. *BMJ Open*. 2015. doi:10.1136/bmjopen-2015-008541
  49. Hu R, Hilakivi-Clarke L, Clarke R. Molecular mechanisms of tamoxifen-associated endometrial cancer (Review). *Oncol Lett*. 2015.

doi:10.3892/ol.2015.2962

50. Bosetti C, La Vecchia C, Talamini R, et al. Food groups and laryngeal cancer risk: A case-control study from Italy and Switzerland. *Int J Cancer*. 2002. doi:10.1002/ijc.10485
51. Cancer T, Atlas G. Integrated genomic characterization of endometrial carcinoma. 2013;(53). doi:10.1038/nature12113
52. Colombo N, Preti E, Landoni F, et al. clinical practice guidelines Endometrial cancer : ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis , treatment and follow-up † clinical practice guidelines. 2013;24(October 2007). doi:10.1093/annonc/mdt353
53. Levine RL, Cargile CB, Blazes MS, Van Rees B, Kurman RJ, Ellenson LH. PTEN mutations and microsatellite instability in complex atypical hyperplasia, a precursor lesion to uterine endometrioid carcinoma. *Cancer Res*. 1998.
54. Zigelboim I, Goodfellow PJ, Gao F, et al. Microsatellite instability and epigenetic inactivation of MLH1 and outcome of patients with endometrial carcinomas of the endometrioid type. *J Clin Oncol*. 2007. doi:10.1200/JCO.2006.08.2107
55. Kuhn E, Wu RC, Guan B, et al. Identification of molecular pathway aberrations in uterine serous carcinoma by genome-wide analyses. *J Natl Cancer Inst*. 2012. doi:10.1093/jnci/djs345
56. Wong A, Ngeow J. Hereditary Syndromes Manifesting as Endometrial Carcinoma: How Can Pathological Features Aid Risk Assessment? *Biomed Res Int*. 2015. doi:10.1155/2015/219012
57. Bonadona V, Bonaiti B, Olschwang S, et al. Cancer risks associated with germline mutations in MLH1, MSH2, and MSH6 genes in lynch syndrome. *JAMA - J Am Med Assoc*. 2011. doi:10.1001/jama.2011.743
58. Lu KH, Dinh M, Kohlmann W, et al. Gynecologic cancer as a “sentinel cancer” for women with hereditary nonpolyposis colorectal cancer syndrome. *Obstet Gynecol*. 2005. doi:10.1097/01.AOG.0000154885.44002.ae
59. Grevenkamp F, Kommos F, Kommos F, Lax PS. Second Opinion Expert Pathology in Endometrial Cancer Potential Clinical Implications.

- 2017;27(2):289-296. doi:10.1097/IGC.0000000000000870
60. McCluggage WG, Colgan T, Duggan M, et al. Data set for reporting of endometrial carcinomas: Recommendations from the international collaboration on cancer reporting (ICCR) between United Kingdom, United States, Canada, and Australasia. *Int J Gynecol Pathol.* 2013;32(1):45-65. doi:10.1097/PGP.0b013e31825d808b
  61. Pathologists A. Protocol for the Examination of Specimens From Patients With Carcinoma and Carcinosarcoma of the Endometrium. 2018;(August):1-15.
  62. Ellenson LH, Ronnett BM, Soslow RA, Zaino RJ, Kurman RJ. Endometrial Carcinoma. In: *Blaustein's Pathology of the Female Genital Tract.* Boston, MA: Springer US; 2011:394-452. doi:10.1007/978-1-4419-0489-8\_9
  63. Lax SF. Pathology of endometrial carcinoma. In: *Advances in Experimental Medicine and Biology.* ; 2017. doi:10.1007/978-3-319-43139-0\_3
  64. Krishnamurti U, Movahedi-Lankarani S, Birdsong GG, et al. Cap Endomet. 2017;(June).
  65. Uharček P. Prognostic factors in endometrial carcinoma. *J Obstet Gynaecol Res.* 2008;34(5):776-783. doi:10.1111/j.1447-0756.2008.00796.x
  66. Schink JC, Miller DS, Lurain JR, Rademaker AW. Tumor size in endometrial cancer. *Cancer.* 1991;67(11):2791-2794. doi:10.1002/1097-0142(19910601)67:11<2791::AID-CNCR2820671113>3.0.CO;2-S
  67. Glenn McCluggage W. Pathologic Staging of Endometrial Carcinomas: Selected Areas of Difficulty. *Adv Anat Pathol.* 2018;25(2):71-84. doi:10.1097/PAP.0000000000000182
  68. Ali A, Black D, Soslow RA. Difficulties in assessing the depth of myometrial invasion in endometrial carcinoma. *Int J Gynecol Pathol.* 2007;26(2):115-123. doi:10.1097/01.pgp.0000233165.56385.0b
  69. Westin SN, Lacour RA, Urbauer DL, et al. Carcinoma of the lower uterine segment: A newly described association with Lynch syndrome. *J Clin Oncol.* 2008. doi:10.1200/JCO.2008.18.6296
  70. Esselen KM, Boruta DM, Del Carmen M, Schorge JO, Goodman A, Growdon

- WB. Defining prognostic variables in recurrent endometrioid endometrial cancer: A 15-year single-institution review. *Int J Gynecol Cancer*. 2011. doi:10.1097/IGC.0b013e31821872f4
71. Moschiano EJ, Barbuto DA, Walsh C, et al. Risk factors for recurrence and prognosis of low-grade endometrial adenocarcinoma; Vaginal versus other sites. *Int J Gynecol Pathol*. 2014;33(3):268-273. doi:10.1097/PGP.0b013e31829c6757
72. J.B. A, P.P. C, D. Y, J. R, S.E. W, A.J. M. Outcome of endometrial carcinoma patients with involvement of the uterine serosa. *Gynecol Oncol*. 2001. doi:10.1006/gyno.2001.6189
73. Briët JM, Hollema H, Reesink N, et al. Lymphovascular space involvement: An independent prognostic factor in endometrial cancer. *Gynecol Oncol*. 2005. doi:10.1016/j.ygyno.2004.11.033
74. Pollom EL, Conklin CMJ, von Eyben R, Folkins AK, Kidd EA. Nomogram to Predict Risk of Lymph Node Metastases in Patients With Endometrioid Endometrial Cancer. *Int J Gynecol Pathol*. 2016;35(5):395-401. doi:10.1097/PGP.0000000000000246
75. NCCN. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Uterine Neoplasms. *Nccn*. 2015.
76. Mariani A, Webb MJ, Rao SK, Lesnick TG, Podratz KC. Significance of pathologic patterns of pelvic lymph node metastases in endometrial cancer. *Gynecol Oncol*. 2001;80(2):113-120. doi:10.1006/gyno.2000.6050
77. Morice P, Leary A, Creutzberg C, Abu-Rustum N, Darai E. Endometrium cancer. *Lancet*. 2016. doi:10.1016/S0140-6736(15)00130-0
78. SEGO-Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia. Guías de práctica clínica en cáncer ginecológico y mamario. *Oncoguía SEGO*. 2014. doi:978-84-612-7418-2
79. Khoury-Collado F, Murray MP, Hensley ML, et al. Sentinel lymph node mapping for endometrial cancer improves the detection of metastatic disease to regional lymph nodes. *Gynecol Oncol*. 2011;122(2):251-254. doi:10.1016/j.ygyno.2011.04.030

80. Ruiz R, Gorostidi M, Jaunarena I, Goiri C, Aguerre J, Lekuona A. Sentinel node biopsy in endometrial cancer with dual cervical and fundal indocyanine green injection. *Int J Gynecol Cancer*. 2018;28(1):139-144.  
doi:10.1097/IGC.0000000000001151
81. Cano CLDLM, García JMC, Martín-Francisco C, Pascual-Ramírez J, Parra CP, Casas CC. Sentinel lymph node detection using 99mTc combined with methylene blue cervical injection for endometrial cancer surgical management: A prospective study. *Int J Gynecol Cancer*. 2014;24(6):1048-1053. doi:10.1097/IGC.0000000000000158
82. Kim CH, Soslow RA, Park KJ, et al. Pathologic ultrastaging improves micrometastasis detection in sentinel lymph nodes during endometrial cancer staging. *Int J Gynecol Cancer*. 2013;23(5):964-970.  
doi:10.1097/IGC.0b013e3182954da8
83. Olawaiye AB, Mutch DG. Lymphnode staging update in the American Joint Committee on Cancer 8th Edition cancer staging manual. *Gynecol Oncol*. 2018;150(1):7-8. doi:10.1016/j.ygyno.2018.02.021
84. Gloyeske NC, Goreal W, O'Neil M, Connor C, Tawfik OW, Fan F. Outcomes of breast cancer patients with micrometastases and isolated tumor cells in sentinel lymph nodes. *In Vivo (Brooklyn)*. 2011;25(6):997-1001.  
doi:10.1128/AEM.01649-09
85. Bochner, B.H., Hansel, D.E., Efstathiou, J.A., Konety, B., Lee, C.T., Mckiernan, J.M., Plimack, E.R., Reuter, V.E., Sridhar, S., Vikram, R., Stadler WM. *AJCC Cancer Staging Manual, 8th Edition.*; 2017. doi:10.1007/978-3-319-40618-3
86. Milam MR, Java J, Walker JL, Metzinger DS, Parker LP, Coleman RL. Nodal metastasis risk in endometrioid endometrial cancer. *Obstet Gynecol*. 2012.  
doi:10.1097/AOG.0b013e318240de51
87. Sullivan SA, Rossi EC. Sentinel Lymph Node Biopsy in Endometrial Cancer: a New Standard of Care? *Curr Treat Options Oncol*. 2017;18(10).  
doi:10.1007/s11864-017-0503-z
88. Leitao MM, Gómez-Hidalgo NR, Iasonos A, et al. Patient-reported outcomes

- after surgery for endometrial carcinoma: Prevalence of lower extremity lymphedema after sentinel lymph node mapping (SLNM) compared to lymphadenectomy. *Gynecol Oncol.* 2018;149(2018):28-29.  
doi:10.1016/j.ygyno.2018.04.067
89. Eriksson AGZ, Ducie J, Ali N, et al. Comparison of a sentinel lymph node and a selective lymphadenectomy algorithm in patients with endometrioid endometrial carcinoma and limited myometrial invasion. *Gynecol Oncol.* 2016;140(3):394-399. doi:10.1016/j.ygyno.2015.12.028
90. Papadia A, Zapardiel I, Bussi B, et al. Sentinel lymph node mapping in patients with stage I endometrial carcinoma: a focus on bilateral mapping identification by comparing radiotracer Tc99m with blue dye versus indocyanine green fluorescent dye. *J Cancer Res Clin Oncol.* 2017.  
doi:10.1007/s00432-016-2297-y
91. Geppert B, Lönnerfors C, Bollino M, Arechvo A, Persson J. A study on uterine lymphatic anatomy for standardization of pelvic sentinel lymph node detection in endometrial cancer. *Gynecol Oncol.* 2017.  
doi:10.1016/j.ygyno.2017.02.018
92. Daraï E, Dubernard G, Bats AS, et al. Sentinel node biopsy for the management of early stage endometrial cancer: Long-term results of the SENTI-ENDO study. *Gynecol Oncol.* 2015;136(1):54-59.  
doi:10.1016/j.ygyno.2014.09.011
93. Altgassen C, Pagenstecher J, Hornung D, Diedrich K, Hornemann A. A new approach to label sentinel nodes in endometrial cancer. *Gynecol Oncol.* 2007. doi:10.1016/j.ygyno.2007.01.021
94. Solima E, Martinelli F, Ditto A, et al. Diagnostic accuracy of sentinel node in endometrial cancer by using hysteroscopic injection of radiolabeled tracer. *Gynecol Oncol.* 2012;126(3):419-423. doi:10.1016/j.ygyno.2012.05.025
95. Cormier B, Rozenholc AT, Gotlieb W, Plante M, Giede C. Sentinel lymph node procedure in endometrial cancer: A systematic review and proposal for standardization of future research. *Gynecol Oncol.* 2015;138(2):478-485.  
doi:10.1016/j.ygyno.2015.05.039

96. Holloway RW, Gupta S, Stavitzski NM, et al. Sentinel lymph node mapping with staging lymphadenectomy for patients with endometrial cancer increases the detection of metastasis. *Gynecol Oncol.* 2016;141(2):206-210. doi:10.1016/j.ygyno.2016.02.018
97. Ross JG, Hamner JJ, Alston W, Wong TW, Daggy J, Rossi EC. Preoperative risk factors to predict lymph node metastasis in early stage endometrial cancer. *Gynecol Oncol.* 2015;137(January 2010):159. doi:10.1016/j.ygyno.2015.01.398