



MEDIKUNTZA
ETA ERIZAINZTA
FAKULTATEA
FACULTAD
DE MEDICINA
Y ENFERMERÍA

50
URTE
AÑOS

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

Ganglio Centinela en Cáncer de Endometrio

Inyección Dual

Egilea /Autor:

Silvia Hernández García

Zuzendaria / Director/a:

Mikel Gorostidi Pulgar

RESUMEN:

Introducción: El cáncer de endometrio es el tumor maligno del tracto genital femenino más frecuente en los países desarrollados y en España además de ser el segundo en mortalidad, tras el cáncer de ovario. El grado histológico, la profundidad de la invasión miometrial y el estado de los ganglios linfáticos son los principales factores pronósticos en el cáncer de endometrio. A pesar de ser el tumor maligno más frecuente y que su incidencia está en aumento el tratamiento en estadios iniciales e intermedios y la necesidad de realizar una linfadenectomía pélvica y aorto-cava sistemática está actualmente en discusión .

Objetivos: Determinar la tasa de detección de la técnica de ganglio centinela con “inyección dual” en las pacientes intervenidas de cáncer de endometrio en el Hospital Universitario Donostia desde el 13 de junio de 2014 hasta el 14 de diciembre de 2018.

Material y métodos: Se estudiaron 207 pacientes durante la intervención del CE mediante la técnica de GC realizándoles una inyección en el fundus uterino y otra en el cérvix a nivel superficial y profundo con ICG.

Resultados: La tasa de detección de la técnica de GC es del 89.98% en los ganglios pélvicos representando la detección de 186 pacientes. En los ganglios aórticos la detección es del 64.25% unas 133 pacientes. El valor de FN en el estudio se reduce a tan solo 1 caso, en el que la técnica no detectó ningún ganglio y finalmente resultó ser positivo. De las 186 pacientes a las que se detectaron ganglios pélvicos únicamente 27 fueron finalmente positivos. Y fueron aisladas únicamente metástasis pélvicas en un 9.66% lo que suponen 20 casos de las 207 pacientes estudiadas. En cuantos a los ganglios de los 133 casos que se detectaron fueron positivos 15 y se aislaron únicamente metástasis aórticas en un 3.38% de los casos lo que supone 7 casos de las 207 pacientes estudiadas inicialmente.

Conclusiones: La tasa de detección pélvica detectada en nuestro estudio es muy elevada con datos de detección ligeramente superiores a la inyección única pero presenta la ventaja de una muy buena detección a nivel aórtico, tanto de forma

aislada como de ambas localizaciones. Con estos resultados se puede proponer la introducción de la técnica en algoritmos diagnósticos y terapéuticos como en el caso del cáncer de mama y el melanoma, tal y como ya se realiza en otros centros como el NCCN.

Palabras Clave: Ganglio centinela; cáncer de endometrio, linfadenectomía, trazadores ganglio centinela, supervivencia.

ABSTRACT

Introduction Endometrial cancer is the most common malignant tumor of the female genital tract in developed countries and in Spain, besides being the second in mortality, after ovarian cancer. The histological grade, the depth of the myometrial invasion and the state of the lymph nodes are the main prognostic factors in endometrial cancer. In spite of being the most frequent malignant tumor and that its incidence is increasing the treatment in initial and intermediate stages and the need to perform a pelvic lymphadenectomy and systematic aorto-cava is currently under discussion.

Objectives: To determine the detection rate of the sentinel lymph node technique with "dual injection" in patients undergoing endometrial cancer at the Donostia University Hospital from June 13, 2014 to December 14, 2018.

Material and methods: We studied 207 patients during the intervention of the CE by means of the technique of GC, performing an injection in the uterine fundus and another in the cervix at superficial and deep level with ICG.

Results: The detection rate of the GC technique is 89.98% in the pelvic nodes representing the detection of 186 patients. In the aortic ganglia the detection is of 64.25% about 133 patients. The value of FN in the study is reduced to only 1 case, in which the technique did not detect any ganglion and finally turned out to be positive. Of the 186 patients who had pelvic nodes detected, only 27 were positive. And only pelvic metastases were isolated in a 9.66%, which supposes 20 cases of the 207 patients studied. In how many ganglia of the 133 cases that were detected were positive 15 and only aortic metastases were isolated in 3.38% of the cases, which supposes 7 cases of the 207 patients studied initially.

Conclusions: The pelvic detection rate detected in our study is very high with detection data slightly higher than the single injection but it has the advantage of a very good aortic level detection, both in isolation and both locations. With these results we can propose the introduction of the technique in diagnostic and therapeutic

algorithms as in the case of breast cancer and melanoma, as already done in other centers such as the NCCN.

Keywords: Sentinel lymph node; endometrial cancer, lymphadenectomy, sentinel lymph node tracer, survival.

ÍNDICE:

ABREVIATURAS.....	VII
ÍNDICE DE FIGURAS.....	VIII
ÍNDICE DE TABLAS.....	IX-X
1. BÚSQUEDA BIBLIOGRÁFICA.....	1
1.1 INTRODUCCIÓN.....	2
1.2 HISTORIA DE LA LINFADENECTOMÍA.....	2
1.3 TÉCNICA DEL GANGLIO CENTINELA.....	7
1.4 TRAZADORES EN EL GANGLIO CENTINELA.....	8
1.5 TÉCNICA DE INYECCIÓN.....	11
1.6 LUGARES DE INYECCIÓN.....	11
1.7 GANGLIOS AÓRTICOS.....	13
1.8 ANATOMÍA PATOLÓGICA.....	15
2. OBJETIVOS E HIPÓTESIS DE TRABAJO.....	16

2.1 OBJETIVOS.....	16
3. MATERIAL Y MÉTODOS.....	17
3.1 CARACTERÍSTICAS DEL ESTUDIO.....	17
3.1.1 Tipo de estudio.....	17
3.1.2 Población a estudio.....	17
3.1.3. Criterios de inclusión.....	17
3.1.4. Criterios de exclusión.....	17
3.2 RECOGIDA DE DATOS.....	18
3.2.1 Definición de las variables.....	18
3.2.1.1 Variables demográficas.....	18
3.2.1.2 Variables referentes al tumor.....	19
3.2.1.3 Variables biológicas.....	19
3.2.1.4 Variables de la técnica.....	20
3.2.1.5 Variables de la cirugía.....	20
3.3 ANÁLISIS ESTADÍSTICO.....	21
3.4 BÚSQUEDA BIBLIOGRÁFICA.....	22
4. RESULTADOS.....	22
4.1 DESCRIPCIÓN DE LA MUESTRA.....	22

4.2 DESCRIPCIÓN DE VARIABLES REFERIDAS AL TUMOR Y ASOCIACIÓN ENTRE ELLAS.....	23
4.3 DESCRIPCIÓN DE RESULTADOS DEL OBJETIVO PRINCIPAL.....	25
5. DISCUSIÓN.....	35
5.1 OBJETIVO PRINCIPAL.....	35
5.2 OBJETIVOS SECUNDARIOS.....	36
5.2.1 Localización de los ganglios centinela encontrados y la localización de los positivos.....	36
5.2.2 Ver la tasa de incidencia de mujeres con metástasis linfáticas aórticas aisladas en estos grupos.....	36
5.2.3 Describir los factores de riesgo de las pacientes y ver si estas alteran los resultados de la cirugía.....	37
5.2.4 Determinar la tasa de detección de la técnica, analizando la sensibilidad y la especificidad dividiendo estos resultados según tumor tipo I o tipo II de endometrio o los grados de alto riesgo.....	37
6. CONCLUSIONES.....	40
7. BIBLIOGRAFÍA	41

ABREVIATURAS

CE: Cáncer de Endometrio

LND: Linfadenectomía

SNLD: Linfadenectomía guiada mediante ganglio centinela

ICG: Verde de indocianina

Tc 99: Tecnecio-99

SEGO: Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia

Qx: Cirugía

Preqx: Prequirúrgico

TUMIR:

FUNDICA: Fundus uterino

MTS: Metástasis

IM: Invasión miometrial

G1-2-3: Grado 1, 2 o 3.

H&E: Hematoxilina & Eosina

RM: Resonancia Magnética

TC: Tomografía computarizada

SEER: Surveillance, Epidemiology and End results

GC: Ganglio Centinela

SUA: Sangrado Uterino Anormal

TVS: Ecografía Transvaginal

HC: Historia Clínica

ÍNDICE DE FIGURAS:

- Figura 1.** Vías de inyección de los trazadores propuestos en la actualidad La propuesta de nuestro estudio sería una inyección “dual”, donde se aplicaría una doble inyección tanto en el fundus como en el cérvix.....11
- Figura 2.** Propuesta de nuestro estudio para mejorar la detección de la técnica, mediante la inyección dual para poder llegar a la detección de metástasis aórticas.....12
- Figura 3.** Algoritmo de detección de metástasis linfáticas pélvicas y aórticas de la Clínica Mayo (Mariani).....14

ÍNDICE DE TABLAS:

- Tabla 1. Principales ventajas y desventajas entre los trazadores usados para el estudio de GC.....	9
- Tabla 2. Si la invasión miometrial es mayor del 50% y dependiendo del grado tumoral se muestran las probabilidades de aparición de metástasis pélvicas y aórticas. Esta tabla muestra que a partir de los grados G2-G3 la detección de metástasis aórticas aisladas no es nada despreciable, por ello se decide buscar un método que nos ayude a la detección de estas metástasis de manera aislada, ya que cambia el pronóstico de la enfermedad. Estos datos son datos publicados por la Clínica Mayo.....	15
- Tabla 3. Características biológicas de las pacientes.....	22
- Tabla 4. Resultados variables de las variables biológicas. Histología, estadios, grados tumorales e IELV.....	23
- Tabla 5. Resultados de infiltración prequirúrgica por RM e infiltración postquirúrgica por AP definitivo.....	24
- Tabla 5.1. Relación entre la infiltración prequirúrgica por RM y la posterior infiltración miometrial postquirúrgica medida por AP.....	25
- Tabla 6. Resultados de ganglios patológicos postlinfadenectomía, tanto pélvicos como aórticos.....	25
- Tabla 7. Tasa de detección de GC de metástasis aórticas aisladas.....	26
- Tabla 8. Resultados de la tasa de detección de las metástasis pélvicas.....	27
- Tabla 8.1. Resultados tasa de GC positivos de los detectados.....	27
- Tabla 9. Resultados de la tasa de metástasis pélvicas aisladas.....	28
- Tabla 10. Resultados de la tasa de detección de GC a nivel pélvico y aórtico.....	28
- Tabla 11. Valor Predictivo Negativo de la técnica.....	29
- Tabla 12. Resultados del VPN de la técnica.....	29

- Tabla 12.1. Test de pruebas diagnósticas.....	30
- Tabla 13. Resultados de la detección de los casos en tumores tipo 2, valor de VPN.....	31
- Tabla 13.1. Test de pruebas diagnósticas de los tumores tipo 2.....	31
- Tabla 14. Resultados de la tasa de detección en tumores tipo 2 y endometrioides tipo G3.....	32
- Tabla 14.1. Test de pruebas diagnósticas para los tumores tipo 2 y endometrioides tipo G3.....	32
- Tabla 15. Comparación de número de GC dependiendo de la vía de abordaje....	33
- Tabla 15.1. Resultados de ganglios supramesentéricos dependiendo de las vías de abordaje.....	34
- Tabla 16. Test de contraste de hipótesis: T de Student vía Transperitoneal y vía Retroperitoneal.....	34
- Tabla 17. Resultados de las publicaciones a nivel mundial.....	37

1. BÚSQUEDA BIBLIOGRÁFICA:

1.1 INTRODUCCIÓN

El cáncer de endometrio es el tumor maligno del tracto genital femenino más frecuente en los países desarrollados y en España además de ser el segundo en mortalidad, tras el cáncer de ovario. El hecho de que cerca del 40% de los casos se diagnostiquen a partir de los 65 años y que las pacientes asocien con frecuencia patologías como obesidad, diabetes e hipertensión hasta casos de comorbilidades graves como cardiopatías o enfermedades del parénquima pulmonar impactando adversamente en el tratamiento y en la calidad de vida de las pacientes, hacen del tratamiento un reto para el especialista.

El grado histológico, la profundidad de la invasión miometrial y el estado de los ganglios linfáticos son los principales factores pronósticos en el cáncer de endometrio. A pesar de ser el tumor maligno más frecuente y que su incidencia está en aumento el tratamiento en estadios iniciales e intermedios y la necesidad de realizar una linfadenectomía pélvica y aorto-cava sistemática está actualmente en discusión (1).

El estudio del ganglio centinela en el cáncer de endometrio no está en la actualidad validado para su aplicación y se recomienda sólo su realización dentro de los protocolos de investigación, completando la linfadenectomía según los criterios de la oncoguía de cáncer de endometrio de la SEGO (Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia) y otras sociedades a nivel europeo y americano.

El ganglio centinela tiene dos objetivos fundamentales: evitar la morbilidad (una linfadenectomía con sus posibles secuelas) e identificar mejor y con más precisión el ganglio afecto para poder ofrecer un tratamiento más dirigido.

En primer lugar, la morbilidad de la linfadenectomía no es nada despreciable, pueden aparecer: linfedemas, linfocelos sintomáticos, tromboembolismos, lesiones vasculares, lesiones nerviosas, infecciones, sangrados... que en un paciente oncológico implica mayor número de complicaciones y mayor mortalidad.

Y en segundo lugar nos permite localizar mejor la primera estación de drenaje linfático, ya que entre un 5-15% de los ganglios positivos se encuentran en localizaciones no estándar (vías aberrantes) y mejora la detección de micrometástasis. De tal forma, que existe un incremento de 2,8 veces en la detección de metástasis (2).

Por ello, vamos a realizar un estudio donde el objetivo global es revisar la situación actual del ganglio centinela en el cáncer de endometrio y estudiar su aplicación midiendo la tasa de detección pélvica y aórtica en nuestro medio.

1.2 HISTORIA DE LA LINFADENECTOMÍA:

El manejo quirúrgico de los ganglios linfáticos en el cáncer de endometrio ha cambiado de manera radical en los últimos años. A principios de los años 80, no se realizaba de manera sistemática una linfadenectomía retroperitoneal (pélvica y aórtica), fue en 1987 cuando el estudio del “Gynecologic Oncology Group 33 study”, describió que los factores de riesgo que incrementaban el riesgo de metástasis linfáticas son una mayor invasión en profundidad del miometrio y un alto grado histológico. (3) En ese tiempo, la linfadenectomía completa (pélvica y aórtica) era

considerada una aproximación razonable en el manejo, ya que ofrecía beneficios tanto en el plano terapéutico como pronóstico. Sabiendo que tenía la desventaja de la morbilidad añadida y del probable linfedema de la extremidad inferior.

Desde que se observó que sólo un 10% de las pacientes con cáncer de endometrio tienen metástasis, los investigadores se empezaron a preguntar que valor terapéutico tenía la linfadenectomía sistemática. De manera que el paradigma de la linfadenectomía de rutina completa fue puesta en duda con la publicación de dos estudios randomizados (4) y (5). Estos estudios demostraron que la linfadenectomía sistemática no ofrecía ventajas en cuanto a la supervivencia en mujeres con cáncer de endometrio.

El primer estudio “ Systematic pelvic lymphadenectomy in early-stage endometrial carcinoma: randomized clinical trial” describió pacientes con estadio clínico I (con cortes congelados de documentación de la invasión miometrial) asignadas al azar a:

- a) Cirugía estándar con linfadenectomía pélvica sistemática
- b) Cirugía estándar sin linfadenectomía

Con el objetivo de determinar el impacto clínico de la linfadenectomía sistemática y si esta mejora la supervivencia libre de enfermedad y la supervivencia global.

La disección aórtica de ganglios linfáticos se dejó a criterio del cirujano y si localización de nódulo macroscópico realización de biopsia.

Incluyó 514 pacientes, 31 centros, 2 países durante 10 años. Una media de 30 nódulos fueron escisionados y terapias adyuvantes fueron provistas a criterio del especialista, pero unas pocas pacientes recibieron terapia adyuvante en el grupo de la linfadenectomía que en el control (17% versus 25%).

Después de un seguimiento de 49 meses de media: el riesgo ajustado de recaída (HR 1,20, 95% IC 0,75 a 1,91, $p=0,5$) y el riesgo ajustado de muerte (HR 1,16, 95% IC 0,67 a 2,02, $p=0,68$). Similares en ambos brazos.

El segundo estudio “The A Study in the Treatment of Endometrial Cancer (ASTECC)” incluyó 1408 pacientes con estadio clínico I o II de cáncer de endometrio asignadas al azar a:

a) Cirugía estándar: histerectomía, salpingooforectomía bilateral, lavado peritoneal, palpación linfáticos para-aórticos y si nódulo “sospechoso” extirpación a criterio del cirujano

b) Cirugía con linfadenectomía pélvica sistemática.

Con el objetivo de determinar si la linfadenectomía pélvica mejora la supervivencia en mujeres con cáncer de endometrio.

Participaron 85 centros, 4 países reclutados más de 7 años.

Una media de 12 nódulos linfáticos fueron eliminados y una segunda randomización de radiación versus observación fue realizada en un grupo de pacientes (pacientes de intermedio y alto riesgo en estadios precoces) sin importar el estado de los nódulos linfáticos.

Después de un seguimiento de 37 meses de media: la escisión de los nódulos linfáticos sospechosos comparados con la linfadenectomía sistemática no mostró diferencia en la supervivencia general (81% versus 80%; HR 1.04, 95% CI 0.74-1.75) ni en la recurrencia versus supervivencia libre (79% versus 73%; HR 1.25, 95% CI 0.93-1.66). Igualmente, un estratificado subgrupo de análisis (bajo, intermedio, alto riesgo y estadio avanzado) no mostraron diferencias en la supervivencia general, la recurrencia ni tiempo libre de enfermedad.

Pero este estudio presentó diversos problemas: en primer lugar el período de seguimiento fue de corta duración (mediana de 37 meses con el 35,7% de los pacientes sobreviven un seguimiento por menos de 3 años). La linfadenectomía fue selectiva en lugar de sistemática. En el 35% de pacientes el grupo linfadenectomía se obtuvieron 9 o menos nódulos linfáticos (10 es el número mínimo necesario para dar validez a la linfadenectomía pélvica que ha demostrado un aumento de la supervivencia).

En segundo lugar las pacientes con afectación metastásica en ganglios linfáticos en el momento de la cirugía se sometieron a una segunda asignación al azar, los investigadores optaron por usar sólo la anatomía patológica del útero para catalogar a pacientes con riesgo medio o alto y esta segunda aleatorización presenta un defecto metodológico por no valorar la estadificación clínica de la linfadenectomía como en la elección del tratamiento adyuvante adecuado.

Ninguno de los estudios incluye la linfadenectomía paraaórtica ya que se habría negado el efecto terapéutico de la linfadenectomía porque más de la mitad de los pacientes con metástasis en ganglios pélvicos tienen metástasis en los ganglios paraaórticos.

Por tanto tras los resultados de estos estudios se concluye que no hay evidencia de beneficio en términos de supervivencia global o libre de recidiva de la pelvis por la linfadenectomía en mujeres con cáncer de endometrio precoz. De tal forma que la linfadenectomía pélvica no puede ser recomendada como procedimiento de rutina para fines terapéuticos fuera de ensayos clínicos.

Por ello, dos años más tarde se llevó a cabo un estudio retrospectivo: “Survival effect of para-aortic lymphadenectomy in endometrial cancer (SEPAL)” donde incluyeron 671 pacientes con carcinoma endometrial que habían sido tratadas con linfadenectomía sistemática pélvica (325 pacientes) o linfadenectomía combinada tanto pélvica como paraaórtica (346 pacientes) en dos centros terciarios de Japón. Las pacientes con riesgo intermedio o alto de recurrencias fueron tratadas con radioterapia o quimioterapia adyuvante. El objetivo principal fue medir la supervivencia global.

La supervivencia global fue significativamente más larga en el grupo de la linfadenectomía combinada que en la linfadenectomía sistemática pélvica (HR 0,53, 95% IC 0,38- 0,76; $p=0,0005$). Esta asociación también fue significativa en 407 pacientes con riesgo intermedio o alto ($p=0,0009$), pero la supervivencia global no

estaba relacionada con el tipo de linfadenectomía en pacientes de bajo riesgo. Por ello, la linfadenectomía combinada pélvica y para-aórtica es la recomendada como tratamiento para pacientes con carcinoma endometrial de riesgo intermedio o alto de recurrencia.

Viendo la falta de evidencia del beneficio terapéutico de la linfadenectomía, técnicas menos invasivas han ido emergiendo en los últimos años como posibles alternativas. La técnica del marcaje linfático y de la detección del ganglio centinela en el cáncer de endometrio ha sido refinada. Estudios prospectivos han demostrado la fiabilidad de esta técnica y han encontrado una baja tasa de falsos negativos para la detección de ganglios positivos (6). Algunos grupos están empezando a usar el ganglio centinela abandonando definitivamente la linfadenectomía completa ya que hay una percepción de bajas tasas de complicaciones tras la cirugía. Estudios prospectivos y retrospectivos muestran un incremento en la detección de las metástasis ganglionares y una baja tasa de falsos negativos comparado con la linfadenectomía sistemática (7).

En 2017 fue publicado un metaanálisis: “Sentinel lymph node mapping in endometrial cancer: a systematic review and meta-analysis”, el objetivo de este metaanálisis fue evaluar el valor diagnóstico del ganglio centinela durante el examen de ganglios linfáticos en el cáncer de endometrio. Unos 44 estudios incluyendo 2.236 casos fueron identificados. La tasa total de detección fue de un 83%, la tasa de sensibilidad total fue de un 91% y la detección bilateral de ganglios pélvicos fue de un 56%. El uso de ICG aumentó la tasa total de detección a un 93% y la cirugía robótica- asistida también incrementó la tasa total de detección al 86%.

En conclusión, este metaanálisis muestra una fuerte evidencia de que el marcaje linfático mediante el ganglio centinela es un método fiable y preciso que lleva a cabo un buen diagnóstico para el examen linfático en el cáncer endometrial. La inyección cervical, la cirugía robótica asistida así como el uso de ICG optimizan la sensibilidad y la tasa de detección de la técnica.

1.3 TÉCNICA DEL GANGLIO CENTINELA:

El ganglio centinela es definido como el primer ganglio que drena el tumor.

En los últimos años ha ganado mucha fuerza y se está haciendo de uso común su uso en este tipo de tumores estando incluido en numerosas guías de práctica clínica de diferentes sociedades e instituciones en todo el mundo. Aún y todo se necesitan estudios de supervivencia global entre pacientes a las que se les ha realizado el ganglio centinela versus la linfadenectomía tradicional.

El ganglio centinela presenta dos objetivos bien definidos: En primer lugar evitar la morbilidad de una linfadenectomía con sus posibles complicaciones y secuelas mejorando el tratamiento de las pacientes y su calidad de vida, ya que un 40% de las pacientes que presentan cáncer de endometrio tienen una gran comorbilidad (diabetes, obesidad e hipertensión y hasta en algunos casos cardiopatías complejas o enfermedades del parénquima pulmonar) donde la menor agresividad en los tratamientos influye de manera directa en su calidad de vida, y en segundo lugar al poder identificar mejor y con mayor precisión el ganglio (ultrastaging y vías aberrantes) afecto podemos incidir en la mejora del pronóstico de la enfermedad.

De tal forma, que esta técnica ha demostrado un incremento en la detección de las metástasis de hasta tres veces . Ya que las metástasis ganglionares pueden ir a cualquier ganglio, la aplicación del ganglio centinela permite ajustar el patrón anatómico y descubrir vías inesperadas, estudios han demostrado que el drenaje linfático en el 80,6% de las ocasiones ocurre en áreas esperadas, mientras que entre el 5-15% ocurren en áreas inesperadas y un 38,2% tiene un centinela en al menos un área inesperada (8).

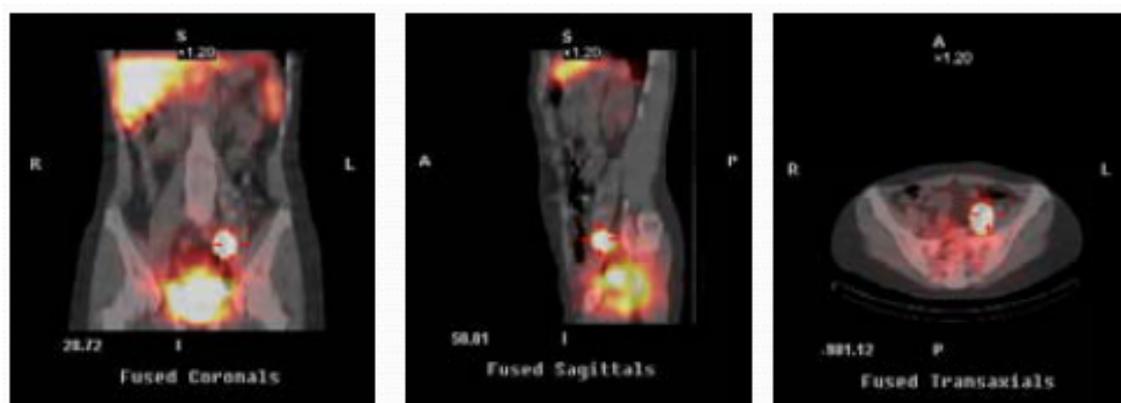
De manera que cambiamos el paradigma donde no es importante el número de ganglios linfáticos extirpados sino que los extirpados sean los realmente patológicos

porque una metástasis linfática no diagnosticada y no tratada supone una alta tasa de recidiva.

Pero al ser una técnica aún en investigación y no haber nada sistematizado aparecen numerosos desafíos a los que hacer frente: trazadores, lugares de inyección, tipo y extensión de la linfadenectomía, protocolos de ultraestadiaje e incluso las maneras de reportar los datos de los estudios basados en el ganglio centinela.

1.4 TRAZADORES EN EL GANGLIO CENTINELA:

La técnica del marcaje linfático con tecnecio 99m es el radioisótopo coloide más común. Aporta una localización prequirúrgica mediante PET-TAC de manera que acortáramos 25 minutos el tiempo de búsqueda y da la posibilidad de detección en 3D intraoperatoria (9).



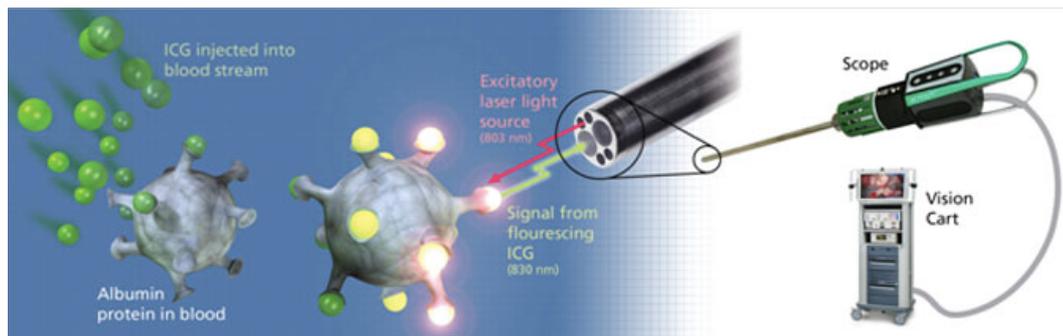
Los trazadores azules (azul isosulfano 1% y azul de metileno 1%) también son usados para la visualización directa de los canales linfáticos y de los ganglios centinela. En la **Tabla 1** se muestran las principales diferencias entre los trazadores.

TABLA 1. Principales ventajas y desventajas entre los trazadores usados para el estudio de GC.

	Ventajas	Desventajas
Azul	Barato	Detección baja
Tc 99m	Localización preqx (muy precisa con SPECT/TC) Alta tasa de detección	Caro Requiere Medicina Nuclear No comfortable para la paciente
ICG	Barato Fácil de ver en la qx Comfortable Reproducible Alta tasa de detección	Inyección intersticial off-label Requiere torre óptica infrarrojos
Hierro supermagnético oxidado	Localización precisa (RMN)	En investigación inicial

Si hay disponibilidad de la utilización de una cámara de infrarrojos para poder hacerlo visible en el espectro visual, el uso de verde indocianina (ICG) ha reemplazado el uso del Tc99m en muchas prácticas (aún en combinación con un colorante, como el azul) ya que es equivalente tanto en la detección total como en la bilateral (9). Los datos retrospectivos sugieren que el trazador azul solo (tanto el isosulfano como el azul de metileno) es inferior al ICG solo (10) en la detección del ganglio centinela, con la combinación del trazador azul junto con ICG se han demostrado la tasa más alta de detección de ganglio centinela (11). El ICG a parte de demostrar la tasa más alta de detección presenta otros beneficios como: su bajo coste, fácil manejo, es soluble en agua, se une muy rápidamente a la albúmina, presenta especial predisposición por el tejido linfático y evitamos al paciente el tedioso procedimiento previo con Medicina Nuclear que puede llegar a ser doloroso para el paciente. (12)

La dosis apropiada es entre 250-500 microgramos para poder diferenciarlo de los tejidos colindantes (12). Posteriormente el ICG emitirá una fluorescencia en el espectro NIR (Near- InfraRed) al ser iluminado con fuente de luz 806 nm.



Siguiendo la inyección del trazador en el cérvix, la detección óptima del colorante o del ICG ocurrirá entre 15 y 60 minutos (13). Con el ICG podemos utilizar lo que se denomina el color segmentado, de manera que podemos cuantificar la intensidad de la señal del trazador estimando así la probabilidad de encontrarnos ante un ganglio patológico. El éxito en el marcaje de la hemipelvis está definido por observar un canal llegando del cérvix directamente a al menos un ganglio candidato como centinela. Los ganglios de la iliaca común o los aórticos son siempre eliminados si están presentes. Los nódulos linfáticos identificados son disecados y enviados a anatomía patológica para su posterior evaluación. Si ninguna de las hemipelvis están marcadas, la individualización del manejo del tratamiento de la paciente es necesario. Las opciones incluyen no hacer linfadenectomía en ese lado (por la práctica o si el cirujano elige usar los “Criterios Mayo” usados en la linfadenectomía selectiva) o realizar linfadenectomía completa pélvica.

1.5 TÉCNICA DE INYECCIÓN:

Sea cual sea el producto utilizado para el marcaje linfático, 1 ml es inyectado usando una aguja de un calibre de 22G en la parte superficial (2mm) y profunda (1cm) del estroma cervical a las 3 y a las 9 horas de posición para obtener una mejor localización del ganglio. Entre 5 y 10 mg es suficiente para la visualización del drenaje linfático (una ampolla de 25mg en 10cc de agua destilada, obteniendo así 2,5 mg/ml).

1.6 LUGARES DE INYECCIÓN:

Otras técnicas de marcaje linfático como la inyección subserosa o la inyección histeroscópica no han mostrado tener la conveniencia o la sensibilidad de detección del ganglio centinela (14), aunque la inyección histeroscópica puede estar asociada a un incremento en la tasa de detección de ganglios centinela en localización aórtica (15).

En la **Figura 1** se representan las diferentes vías de inyección de los trazadores con sus diferencias, su forma de realización, la localización de la inyección y la detección y sus inconvenientes.

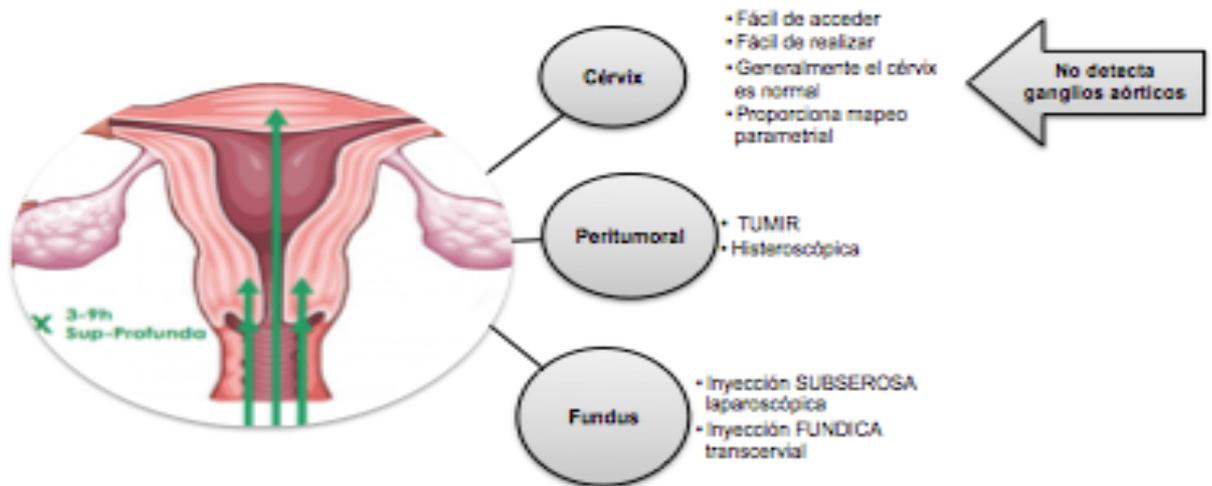


FIGURA 1. Vías de inyección de los trazadores propuestos en la actualidad. La propuesta de nuestro estudio sería una inyección “dual”, donde se aplicaría una doble inyección tanto en el fundus como en el cervicec.



FIGURA 2. Propuesta de nuestro estudio para mejorar la detección de la técnica, mediante la inyección dual para poder llegar a la detección de metástasis aórticas.

Por ello nos planteamos si sería suficiente la inyección cervical o habría que intentar ampliar esta inyección para llegar a la detección de los ganglios aórticos.

En nuestro hospital se está aplicando una técnica de inyección dual para obtener un marcaje tanto pélvico como aórtico. En la **Figura 2** se muestra nuestra propuesta llevada a cabo en nuestro estudio.

Esta técnica consiste en una inyección cervical y en fondo uterino:

- Una inyección corporal para una mayor detección de ganglios paraaórticos (DR39%). Con una infiltración profunda (mayor de 3 cms) que a diferencia de la superficial (menor de 2 cms) puede incrementar la detección paraaórtica (17% versus 2%) (12). Esta inyección con ICG incrementa la detección de ganglios aórticos (12), teniendo en cuenta que el porcentaje de metástasis paraaórticas aisladas es bajo, pero también podría estar infraestimado (16).

1.7 GANGLIOS AÓRTICOS:

La búsqueda aórtica es mucho más compleja, alarga el tiempo quirúrgico y en las pacientes con gran obesidad aumenta la dificultad de la cirugía. Mientras que la búsqueda pélvica es sencilla y añade poco tiempo al procedimiento quirúrgico. Sabiendo esto aparece la cuestión de si merece la pena buscar los ganglios aórticos teniendo en cuenta que no buscarlos es asumir una tasa de falsos negativos de un 3% aproximadamente (17), que probablemente no sea relevante en los tumores de bajo riesgo pero no está tan claro si puede serlo en los de alto riesgo. Por ello especialistas de la Clínica Mayo (Mariani) proponen un algoritmo prequirúrgico (**Figura 3**) en el que se pueda estimar el riesgo de metástasis linfáticas previo a la cirugía con todas las pruebas complementarias.

Utilizando la estrategia propuesta y estandarizada en la Clínica Mayo con la intención de realizar el ganglio centinela en paciente con cáncer de endometrio ha demostrado mejorar la detección del ganglio y reducir la tasa de disección linfática completa pélvica (18). Cuando este algoritmo es aplicado, el marcaje bilateral ha sido visualizado en el 81% de las pacientes, unilateral en el 12% y no marcaje en ninguna hemipelvis en un 6% de las pacientes. Si la estrategia de la linfadenectomía

selectiva es utilizada para determinar el manejo de la no marcada hemipelvis, menos de un 10% de las pacientes requerirán una linfadenectomía completa pélvica (19) sin comprometer la habilidad de detección de la enfermedad metastásica en los ganglios linfáticos.

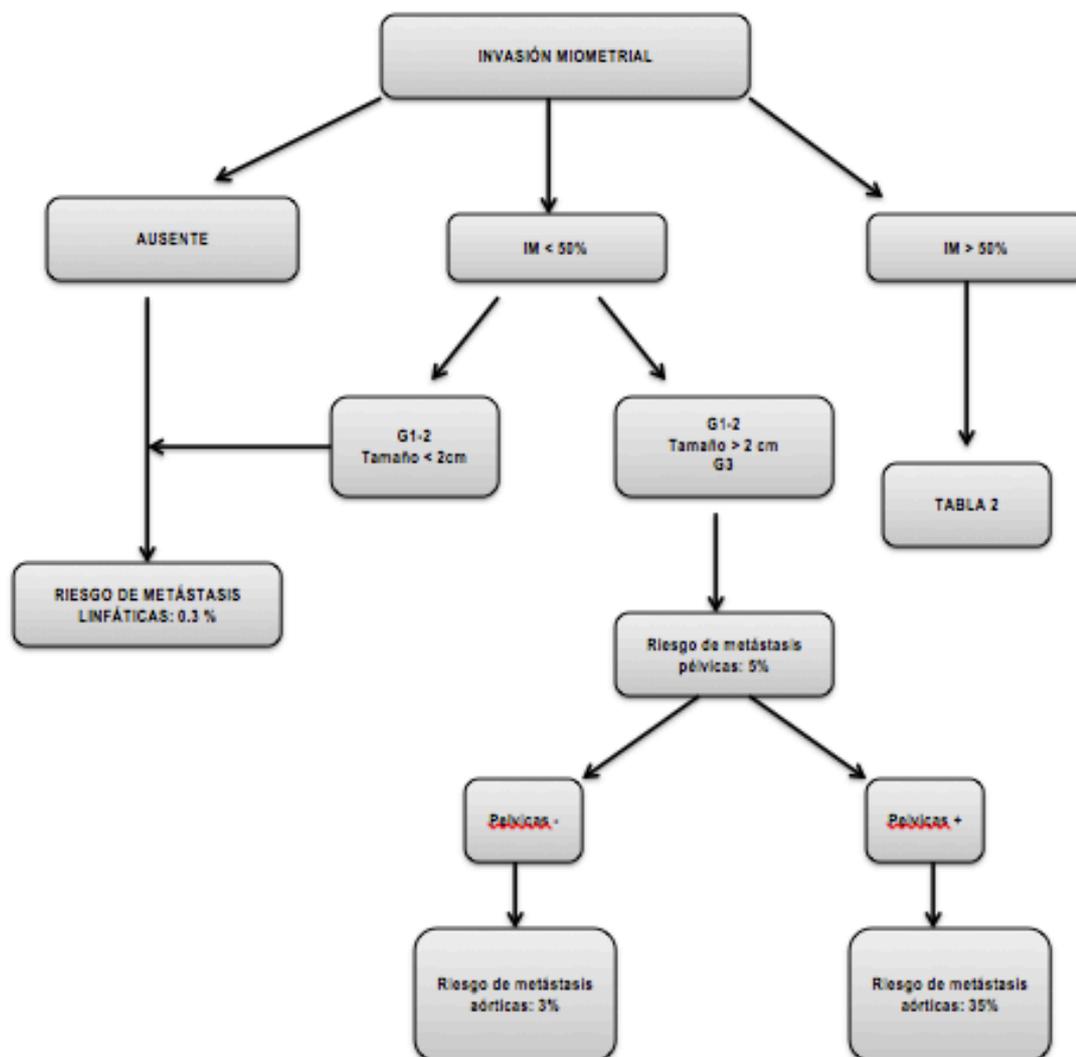


FIGURA 3. Algoritmo de detección de metástasis linfáticas pélvicas y aórticas de la Clínica Mayo (Mariani).

TABLA 2. Si la invasión miometrial es mayor del 50% y dependiendo del grado tumoral se muestran las probabilidades de aparición de metástasis pélvicas y aórticas. Esta tabla muestra que a partir de los grados G2-G3 la detección de metástasis aórticas aisladas no es nada despreciable, por ello se decide buscar un método que nos ayude a la detección de estas metástasis de manera aislada, ya que cambia el pronóstico de la enfermedad. Estos datos son datos publicados por la Clínica Mayo.

TABLA 2	Pélvicas	Aórticas	Aórticas aisladas
G1	15%	10%	0%
G2	17%	20%	10%
G3	35%	25%	16%

1.8 ANATOMÍA PATOLÓGICA:

Es importante destacar que la estandarización de la evaluación patológica de la SLND eliminada es fundamental para el uso correcto de esta técnica. Los ganglios linfáticos centinela generalmente se cortan a intervalos de 3 mm, en forma de rebanadas, o bivalvos si tienen menos de 1,5 cm en cualquier dimensión. Se crean dos diapositivas incrustadas en parafina de cada sección, cada una de 50 mcm de separación. Un portaobjetos generalmente se tiñe para hematoxilina y eosina (H&E) y el otro se reserva para tinción de inmunohistoquímica. Si no se identifica ninguna enfermedad metastásica en la primera diapositiva de H&E, la diapositiva reservada para aplicar la patología mejorada, generalmente se tiñe con la citoqueratina AE1 y AE3 (20). Así podemos identificar micrometástasis (0,2-2mms) y células tumorales aisladas.

Además, se están evaluando las poblaciones en las que son apropiados el mapeo linfático y el ganglio centinela. Aunque inicialmente se utilizó en pacientes con bajo riesgo de metástasis en los ganglios linfáticos (con una linfadenectomía completa en aquellos con mayor riesgo), muchos centros han optado por utilizar la técnica del ganglio centinela en todos los pacientes, con linfadenectomía completa selectiva en circunstancias específicas. Parece que el ganglio centinela es factible en pacientes con histología no endometriode (21), con metástasis en los ganglios linfáticos identificada en aproximadamente el 20% de las pacientes, independientemente de si

el procedimiento se realizó mediante una técnica de ganglio centinela o un abordaje sistemático (22).

2. OBJETIVOS E HIPÓTESIS DE TRABAJO

2.1 OBJETIVOS

2.1.1 Objetivo principal

Determinar la tasa de detección de la técnica de ganglio centinela y el valor predictivo negativo de esta mediante un test de pruebas diagnósticas de las pacientes intervenidas en el Servicio de Oncología Ginecológica del Hospital Universitario de Donostia (HUD) por un carcinoma de endometrio.

2.1.2 Objetivos secundarios

- Determinar la localización de los ganglios centinela encontrados y la localización de los positivos.
- Ver la tasa de incidencia de mujeres con metástasis linfáticas aórticas aisladas en estos grupos.
- Ver si factores tumorales o biológicos de las pacientes están relacionados con la tasa de detección de la técnica.
- Determinar la tasa de detección de la técnica, analizando la sensibilidad y la especificidad dividiendo estos resultados según tumor tipo I o tipo II de endometrio

3. MATERIAL Y MÉTODOS

3.1 CARACTERÍSTICAS DEL ESTUDIO

3.1.1 Tipo de estudio

Se realiza un estudio de cohortes prospectivo observacional sobre 207 pacientes intervenidas de cáncer de endometrio mediante la técnica de ganglio centinela desde el 13 de junio de 2014 hasta el 14 de diciembre de 2018.

3.1.2 Población a estudio

La población estudiada incluye a todas las pacientes diagnosticadas de cáncer de endometrio en el Servicio de Ginecología y Obstetricia del HUD, en las que se decide realizar intervención quirúrgica con ganglio centinela e inyección dual del trazador que cumplan con los criterios de inclusión y con el periodo de tiempo anteriormente definido.

3.1.3 Criterios de inclusión

- Pacientes diagnosticadas de cáncer de endometrio tanto tipo I o tipo II.
- Pacientes menores de 85 años.
- Pacientes con $IMC < 45$.

3.1.4 Criterios de exclusión

- Pacientes alérgicas al yodo.
- Pacientes con sospecha de enfermedad metastásica en la evaluación preoperatoria.
- Hipertiroidismo
- Pacientes que no toleren una laparoscopia y la posición de Trendelenburg por sus comorbilidades.
- Pacientes que rechacen entrar en el estudio.

3.2 RECOGIDA DE DATOS

Para la recopilación de datos, se ha empleado una base de datos creada por miembros del servicio de Ginecología y Obstetricia del hospital, a la cual se me ha facilitado acceso para poder extraer las variables y los datos de interés para poder realizar el estudio.

3.2.1 Definición de las variables

La aplicación informática del Servicio de Ginecología y Obstetricia contiene diferentes ítems de respuesta múltiple previamente registrados y codificados para facilitar el tratamiento de las variables. Se ha registrado la filiación de cada pacientes mediante la HC, así como las siguientes variables:

3.2.1.1 Variables demográficas

- Edad de las pacientes

3.2.1.2 Variables referentes al tumor:

- Tamaño del tumor
 - Por RM
 - Por AP
- Infiltración miometrial precirugía por RM e infiltración postcirugía.
 - Menor del 50%
 - Mayor del 50%
- Estadio FIGO
- Número de ganglios pélvicos totales
- Número de ganglios pélvicos positivos
- Número de ganglios aórticos totales
- Número de ganglios aórticos positivos
- Grado de diferenciación tumoral y su correlación con el grado tumoral pre y post cirugía.
- Afectación de cérvix por RM
- Ganglio sospechoso por RM
- Lavado peritoneal
- Histología del tumor
 - Seroso Papilar
 - Células Claras

3.2.1.3 Variables biológicas:

- Peso del útero
- IMC de las pacientes

3.2.1.4 Variables de la técnica:

- Número de ganglios centinela aórticos detectados.
 - Positivos y su histología
 - Negativos
- Número de ganglios centinela positivos pélvicos.
 - Positivos y su histología
 - Negativos
 - Unilateral
 - Bilateral
- Número de ganglios centinela detectados por abordaje transperitoneal.
- Número de ganglios centinela detectados por abordaje retroperitoneal.
- Número de ganglios sospechosos por RM detectados en GC.

3.2.1.5 Variables de la cirugía:

- Fecha de la cirugía
- Días de estancia postoperatoria

3.3 ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Para el estudio de las variables biológicas y demográficas de las pacientes, definidas como variables cualitativas se decide realizar un test de chi cuadrado para evaluar el contraste de hipótesis.

Para el estudio de la variables referidas al tumor como su histología (seroso-papilar o células claras), estadio, grado tumoral e IELV se han definido como variables cualitativas y se ha decidido realizar un test de contraste de hipótesis de chi cuadrado.

En cuanto a la infiltración prequirúrgica y postquirúrgica mayor o menor del 50%, se al tratarse de variables cuantitativas se ha realizado un test de T de Student. Y también en el número de ganglios obtenidos por la vía transperitoneal y retroperitoneal al tratarse de variables cuantitativas hemos realizado una T de Student.

Para estudiar la sensibilidad y especificidad de la técnica se decide realizar un test de pruebas diagnósticas.

Se decide estudiar la correlación entre el Grado Tumoral Preoperatorio y el Grado Tumoral Postoperatorio mediante un test de correlación y el coeficiente de Spearman, ya que estamos ante variables Ordinales.

También realizamos una regresión simple con las variables del grado postquirúrgico, la infiltración postcirugía y la histología que son significativas asociadas a ganglios positivos, así como la ILV.

Todos los datos estadísticos son realizados con el programa Stata 15.

Finalmente en el apartado de resultados plasmamos los resultados que son de relevancia para nuestro estudio, ya que a pesar de todos los test estadísticos realizados o no todos son relevantes para nuestros objetivos o no nos salen significativos.

3.4 BÚSQUEDA BIBLIOGRÁFICA

Se ha realizado la búsqueda bibliográfica en UpToDate, Dynamed Plus, en la base de datos de Medline y Pubmed. Se recopilan los artículos de mayor interés y relevancia trasladando la bibliografía pertinente a un gestor de referencias bibliográficas (Mendeley).

4. RESULTADOS:

4.1 DESCRIPCIÓN DE LA MUESTRA

Del total de las 207 pacientes, hemos podido estudiar las variables biológicas (**Tabla 3**) de las pacientes y en cuanto a lo referente al tamaño tumoral solo hemos podido estudiar 190 casos y en lo referente a las características uterinas 159 casos.

TABLA 3. Características biológicas de las pacientes.

VARIABLE	Observados	Media	Desviación estándar	Mínimo	Máximo
Edad	207	63.10628	10.59851	35	85
Estancia hospitalaria	207	2.410628	1.428042	0	11
IMC	207	28.57971	5.728669	18	45
Peso uterino	159	121.956	59.93059	43	387
Tamaño tumoral	190	32.59474	14.83022	3	100

4.2 DESCRIPCIÓN DE VARIABLES REFERIDAS AL TUMOR Y ASOCIACIÓN ENTRE ELLAS

En la **Tabla 4** tenemos los resultados obtenidos en cuanto a las características del tumor: histología, estadios, grados tumorales e infiltración linfovascular.

TABLA 4. Resultados variables de las variables biológicas. Histología, estadios, grados tumorales e IELV.

VARIABLE	Frecuencia	Porcentaje	Acumulado
Seroso- Papilar			
0	188	90.82	90.82
1	19	9.18	100.00
Total	207	100.00	
Células Claras			
0	200	96.62	96.62
1	7	3.38	100.00
Total	207	100.00	
Estadios			
I	163	84.46	84.46
II	5	2.59	87.05
III	21	10.88	97.93
IV	4	2.07	100.00
Total	193	100.00	

Grados tumorales

G1	101	48.79	48.79
G2	58	28.02	76.81
G3	48	23.19	100.00
Total	207	100.00	

IELV

0	188	90.82	90.82
1	19	9.18	100.00
Total	207	100.00	

En la **Tabla 5** tenemos los resultados de la infiltración miometrial: tanto la medida previamente con RM, los datos de infiltración postquirúrgicos y la correlación de ambas (**Tabla 5.1**).

TABLA 5. Resultados de infiltración prequirúrgica por RM e infiltración postquirúrgica por AP definitivo.

VARIABLE	Frecuencia	Porcentaje	Acumulado
Infiltración por RM			
Menor 50%	117	57.92	57.92
Mayor 50%	65	32.18	90.10
No concluyente	8	3.96	94.06
No realizada	12	5.94	100.00
Total	202	100.00	

Infiltración POST

No infiltración	19	9.18	9.18
Menor 50%	126	60.87	70.05
Mayor 50%	62	29.95	100.00
Total	207	100.00	

TABLA 5.1. Relación entre la infiltración prequirúrgica por RM y la posterior infiltración miometrial postquirúrgica medida por AP.

Infiltración RM	Infiltración miometrial POST Negativa 0	Infiltración miometrial POST Positiva 1	Total
Menor 50%	108	9	117
Mayor 50%	19	46	65
No concluyente	5	3	8
No realizada	8	4	12
Total	140	62	202

4.3 DESCRIPCIÓN DE RESULTADOS DEL OBJETIVO PRINCIPAL

La **Tabla 6** nos muestra el número de ganglios, tanto pélvicos como aórticos, totales tras linfadenectomía.

TABLA 6. Resultados de ganglios patológicos postlinfadenectomía, tanto pélvicos como aórticos.

VARIABLE	Observados	Media	Desviación Estándar	Mínimo	Máximo
Ganglios Pélvicos Totales	106	14.60377	6.809909	4	44
Ganglios Aórticos Totales	106	14.15094	6.253064	2	33

De tal forma que la tasa de detección aórtica sería del 64.25 %. Y de los 133 casos que presentaron detección aórtica 15 han sido positivos.

Si analizamos las metástasis aórticas aisladas en el Ganglio Centinela (**Tabla 7**), obtenemos:

TABLA 7. Tasa de detección de GC de metástasis aórticas aisladas.

Metástasis Aislada	Aórtica	Frecuencia	Porcentaje	Acumulado
No		199	96.14	96.14
Sí		8	3.86	100.00
Total		207	100.00	

En la **Tabla 8** mostramos de manera análoga la tasa de detección de los ganglios pélvicos.

TABLA 8. Resultados de la tasa de detección de las metástasis pélvicas.

GC Pélvico	Frecuencia	Porcentaje	Acumulado
0 (No detección)	21	10.14	10.14
1 (Sí detección)	186	89.86	100.00
Total	207	100.00	

La tasa de detección pélvica bilateral ha sido del 89.86%, si dividimos estas tasas por lados la detección pélvica derecha es del 79.7% y la izquierda es del 75.3% que se encuentra relacionado con los datos de extirpación, se han extirpado 253 GC derechos y 249 izquierdos.

Y de las 186 detecciones pélvicas se detectaron 27 ganglios positivos (**Tabla 8.1**).

TABLA 8.1. Resultados tasa de GC positivos de los detectados.

GC Pélvico	0 (No detección)	1 (Sí detección)	Total
0 (No detección)	21	0	21
1 (Sí detección)	159	27	186
Total	180	27	207

Si analizamos la metástasis pélvicas aisladas en el Ganglio Centinela (**Tabla 9**), obtenemos:

TABLA 9. Resultados de la tasa de metástasis pélvicas aisladas.

Metástasis Aislada	Pélvica	Frecuencia	Porcentaje	Acumulado
No		187	90.34	90.34
Sí		20	9.66	100.00
Total		207	100.00	

Además si estudiamos la tasa de detección de ambas regiones (pélvica y aórtica), obtenemos (**Tabla 10**):

TABLA 10. Resultados de la tasa de detección de GC a nivel pélvico y aórtico.

Metástasis Aórtica y Pélvica GC	Frecuencia	Porcentaje	Acumulado
No	200	96.62	96.62
Sí	7	3.38	100.00
Total	207	100.00	

Por último el valor predictivo negativo de la técnica se ve expresado en la Tabla 11. Cuando hablamos de 1 es que el ganglio es detectado por ICG y la afectación ganglionar es cuando tenemos el resultado definitivo de la histología.

TABLA 11. Valor Predictivo Negativo de la técnica.

GC Positivo	Afectación ganglionar 0 Neg	Afectación ganglionar 1 Pos	Total
0 (Negativo)	156	1	157
1 (Positivo)	0	35	35
Total	156	36	192

De todos los casos diagnosticados por ganglio centinela solo 1 no fue detectado por la técnica y finalmente resultó ser positivo (**Tabla 12**).

Finalmente sometemos al estudio del GC a un test de pruebas diagnósticas donde los resultados son de una sensibilidad del 97,2% y una especificidad del 100% con una tasa de falsos negativos del 2.78%. Este estudio se realiza a 192 casos que son las pacientes donde hubo detección de GC y entran en el test de pruebas diagnósticas. Aunque hay mujeres que no se les hizo LND, pero tampoco estaba indicado por eso no fueron incluidas en el test (**Tabla 12.1**).

TABLA 12. Resultados del VPN de la técnica.

Test Diagnóstico	No Casos	Casos	Total
Positivo	0	35	35
Negativo	156	1	157
Total	156	36	192

TABLA 12.1. Test de pruebas diagnósticas.

	Estimación	Intervalo de Confianza 95%
Sensibilidad	97.2%	85.8 – 99.5
Especificidad	100.00%	97.6 – 100.00
Falsos positivos	0%	0 – 2.40
Falsos negativos	2.78%	0.492 – 14.2
Razón de verosimilitud Pos	.	.
Razón de verosimilitud Neg	0.02778	0.00402 – 0-19186
Odds ratio	.	731.08
Prevalencia de la muestra	18.8%	13.9 – 24.9
VPP	100.00%	90.1 – 100.00
VPN	99.4%	96.5 – 99.9
Eficiencia	99.5%	97.1 – 99.9

A continuación realizamos un subanálisis para una muestra de 25 pacientes con tumores tipo 2 y otra población de 41 mujeres con tumores tipo 2 o grado 3. Ya que son los tumores o grados tumorales que más riesgo tiene de producir metástasis a nivel ganglionar.

La detección en tumores tipo 2 ha sido del 72% para GC Pélvico, para una n de 25 pacientes, donde 7 de un total de 18 casos con detección de GC pélvica han sido positivas.

La detección Aórtica en estos tumores ha sido del 60%, para una n de 25 pacientes con 15 casos de GC Aórtico detectado, siendo solo 2 de ellos positivos.

En las 20 pacientes donde hubo detección aórtica o pélvica el test diagnóstico tuvo una sensibilidad y una especificidad del 100% (**Tabla 13.1**), con un tasa de 0 FN (**Tabla 13**).

TABLA 13. Resultados de la detección de los casos en tumores tipo 2, valor de VPN.

Test Diagnóstico	No Casos	Casos	Total
Positivo	0	8	8
Negativo	12	0	12
Total	12	8	20

TABLA 13.1 Test de pruebas diagnósticas de los tumores tipo 2.

	Estimación	Intervalo de Confianza 95%
Sensibilidad	100.00%	67.7 – 100.00
Especificidad	100.00%	75.8 – 100.00
Falsos Positivos	0%	1.4-15 – 24.4
Falsos Negativos	0%	0 – 32.4
Razón de verosimilitud Pos	.	.
Razón de verosimilitud Neg	0	.
Odds ratio	.	26.084 - .
Prevalencia de la muestra	40.0%	21.9 – 61.3
VPP	100.00%	67.6 – 100.00
VPN	100.00%	75.8 – 100.00
Eficiencia	100.00%	83.9 – 100.00

Si incluimos tumores tipo 2 y endometrioides G3 la Tasa de Detección Pélvica ha sido del 77.55% con 17 de 38 GC positivos en un total de 49 pacientes. (Estos datos creo que no se corresponden con la tabla- **Tabla 14**)

En cambio la Tasa de Detección Aórtica ha sido del 63.27%, con 6 GC aórticos positivos de un total de 31 pacientes donde hubo detección.

La sensibilidad y especificidad en esta muestra ha sido del 100% con IC 95% excelentes para una prevalencia de afectación ganglionar del 41.5%, analizando 41 casos en los que hubo detección. Donde los FN fueron del 0% en esta serie (**Tabla 14.1**).

TABLA 14. Resultados de la tasa de detección en tumores tipo 2 y endometrioides tipo G3.

Test Diagnóstico	No Casos	Casos	Total
Positivo	0	17	17
Negativo	24	0	24
Total	24	17	41

TABLA 14.1. Test de pruebas diagnósticas para los tumores tipo 2 y endometrioides tipo G3.

	Estimación	Intervalo de Confianza 95%
Sensibilidad	100.00%	81.6 – 100.00
Especificidad	100.00%	86.2 – 100.00
Falsos Positivos	0%	1.4-15 – 13.8
Falsos Negativos	0%	0 – 18.4
Razón de verosimilitud Pos	.	.

Razón de verosimilitud Neg	0	.
Odds ratio	.	110.73 - .
Prevalencia de la muestra	41.5%	27.8 – 56.6
VPP	100.00%	81.6 – 100.00
VPN	100.00%	86.2 – 100.00
Eficiencia	100.00%	91.4 – 100.00

Para finalizar el estudio, se realiza un análisis para comparar la vía de abordaje retroperitoneal con la transperitoneal (**Tabla 15**).

Respecto al número de ganglios según la vía extra o transperitoneal el número es el mismo:

TABLA 15. Comparación de número de GC dependiendo de la vía de abordaje.

Total GC Aórticos: Infra y Supramesentéricos	Vía de Abordaje Transperitoneal	Vía de Abordaje Retroperitoneal	Total
0	43	31	74
1	25	22	47
2	22	15	37
3	14	15	29
4	6	7	13
5	3	3	6
7	1	0	1
Total	114	93	207

Pero si obtenemos más ganglios supramesentéricos por vía extraperitoneal (**Tabla 15.1**):

TABLA 15.1. Resultados de ganglios supramesentéricos dependiendo de las vías de abordaje.

	Vía de Abordaje Transperitoneal	Vía de Abordaje Retroperitoneal	Total
0	82	51	133
1	21	28	49
2	9	13	22
3	1	1	2
4	1	0	1
Total	114	93	207

Si aplicamos una t de Student a esta diferencia sale significativa (**Tabla 16**):

TABLA 16. Test de contraste de hipótesis: T de Student vía Transperitoneal y vía Retroperitoneal.

Grupo	Observación	Media	Error Estándar	Desviación Estándar	IC 95%
Transperitoneal	114	0.4035088	0.0701754	0.7492686	0.2644- 0.5425
Retroperitoneal	93	0.6129032	0.0794915	0.7665884	0.4550- 0.7707
Combinadas	207	0.4975845	0.0529928	0.7624335	0.3931- 0.6020
Diferencia		- 0.20939	0.1060353		

5. DISCUSIÓN

5.1 OBJETIVO PRINCIPAL

Según los resultados del presente trabajo, la tasa de detección de la técnica de ganglio centinela en el carcinoma de endometrio realizada de con la inyección dual, tiene una alta tasa de detección de metástasis linfáticas, tanto aórticas como pélvicas en las pacientes intervenidas en el Hospital Universitario Donostia entre el año 2014 y 2018.

Se constata que la tasa de detección de la técnica es muy alta llegando a un 89.86% (186 detecciones en 207 pacientes) en el caso de los ganglios pélvicos y si dividimos estas tasas por lados la detección pélvica derecha es del 79.7% y la izquierda es del 75.3% que se encuentra relacionado con los datos de extirpación, 253 GC derechos y 249 izquierdos.

También se constata que la tasas de detección en el caso de las metástasis aórticas es del 64.25 % (133 detecciones en 207 pacientes), de los cuales 15 han sido positivos. Por último el valor predictivo negativo de la prueba es muy baja, llegando a apenas un caso que mediante la técnica de GC fue negativo y en el estudio posterior resultó ser positivo.

En nuestro estudio se demuestra que la sensibilidad de nuestra técnica es de un 97.2% (IC 95%, 85.8 – 99.5) y si la aplicamos a los tumores con mayor probabilidad de producir metástasis como el estadio 2 o el grado G3 la sensibilidad aumenta al 100 % (IC 95%, 67.7 – 100). Si comparamos los resultados de nuestro estudio con las últimas publicaciones vemos que la sensibilidad global de la técnica presenta un alto porcentaje únicamente con la inyección cervical, un 96% (IC 95%, 92 – 98) (23). En est revisión sistematica y metaanálisis de 5 estudios comparando el mapeo con GC versus la linfadenectemía pélvica y aórtica se concluyó que el GC con inyección cervical aumentaba el uso de la terapia adyuvante, acercándose a los

resultados observados en otros cánceres como el cáncer de mama o el melanoma donde el GC es una técnica estandarizada (23).

5.2 OBJETIVOS SECUNDARIOS

5.2.1 Localización de los ganglios centinela encontrados y la localización de los positivos.

En nuestro estudio el GC aórtico tiene una detección del 64.25%

5.2.2 Ver la tasa de incidencia de mujeres con metástasis linfáticas aórticas aisladas en estos grupos.

Si analizamos la tasa de detección de metástasis aórticas aisladas en nuestro estudio de todas las pacientes con GC positivo ha sido del 22.86%, tras inyección DUAL cérvix y transcervical en 207 pacientes.

Si lo comparamos con otros grupos españoles el grupo de Torné en 2013 presentó una detección de metástasis aórticas aisladas del 12.8% tras TUMIR en 74 pacientes con DR 90% y DR Aórtica 45.4% (24), (**Tabla 17**).

Y si lo comparamos con lo publicado más recientemente a nivel mundial, encontramos el estudio del grupo de Martinelli en 2017 que presentó una tasa de detección de metástasis aórticas aisladas del 27.3% en 200 pacientes tras inyección laparoscópica con un DR 89.5% y DR Aórtica 47% (16).

TABLA 17. Resultados de las publicaciones a nivel mundial.

Author	Total patients	Detection rate	Sensitivity	FN rate	NPV
Cervix					
How et al. [25]	100	92 (92)	8/9 (89)	1/9 (11)	83/84 (99)
Ballester et al. [28]	125	111 (89)	16/19 (84)	3/19 (16)	92/95 (97)
Bats et al. [31]	43	30 (70)	8/8 (100)	0/8 (0)	22/22 (100)
Buda et al. [26]	35 ^a	32 (91)	3/3 (100)	0/3 (0)	22/22 (100)
Mais et al. [29]	34	21 (62)	3/3 (100)	0/3 (0)	18/18 (100)
Holloway et al. [21]	35	35 (100)	9/10 (90)	1/10 (10)	25/26 (96)
Barlin et al. [20]	474	401 (85)	40/47 (85)	7/47 (15)	354/361 (98)
Hysteroscopic					
Delaloye et al. [35]	60	49 (82)	8/8 (100)	0/8 (0)	41/41 (100)
Maccauro et al. [36]	26	26 (100)	4/4 (100)	0/4 (0)	22/22 (100)
Solima et al. [27]	80 ^b	76 (95)	9/10 (90)	1/10 (10)	49/50 (98)
Niikura et al. [37]	28	23 (82)	1/1 (100)	0/1 (0)	22/22 (100)
Subserosa					
Lopes et al. [32]	40	31 (78)	5/6 (83)	1/6 (17)	25/26 (96)
Altgassen et al. [33]	23	21 (91)	2/3 (66)	1/3 (33)	18/19 (95)
Li et al. [34]	20	15 (75)	2/2 (100)	0/2 (0)	13/13 (100)
Myometrium (TUMIR)					
Torne et al. [24]	67	55 (82)	12/13 (92)	1/13 (8)	42/43 (98)
Cervix and subserosa					
Sawicki et al. [23]	70 ^c	68 (97)	1/2 (50)	1/2 (50)	19/20 (95)
Holub et al. [38]	25	21 (84)	2/2 (100)	0/2 (0)	19/19 (100)
Hysteroscopic vs. subserosa					
Robova et al. [30]	91	61 (67)	3/3 (100)	0/3 (0)	58/58 (100)
Cervix vs. hysteroscopic					
Perrone et al. [11]	40	27 (68)	6/6 (100)	0/6 (0)	21/21 (100)

5.2.3 Describir los factores de riesgo de las pacientes y ver si estas alteran los resultados de la cirugía.

En el estudio realizamos una regresión logística univariante, de manera que tanto el grado tumoral postquirúrgico, la infiltración postquirúrgica, la histología postquirúrgica y la ILV dan una asociación significativa asociada a ganglios positivos.

5.2.4 Determinar la tasa de detección de la técnica, analizando la sensibilidad y la especificidad dividiendo estos resultados según tumor tipo I o tipo II de endometrio o los grados de alto riesgo.

En nuestro estudio realizamos un subanálisis dividiendo a las pacientes por el tipo de tumor para ver la sensibilidad y especificidad de nuestra técnica. Recogimos una muestra de 25 pacientes con tumor tipo II y obtuvimos un 72% para GC Pélvico (7 casos de 18 han sido positivos), mientras que para el GC Aórtico la detección ha sido del 60%, (únicamente 2 casos positivos de 15). En las 20 pacientes donde hubo detección aórtica o pélvica el test diagnóstico tuvo una sensibilidad y una especificidad del 100%, con una tasa de FN del 0.

Si incluimos tumores tipo 2 y grado G3 la Tasa de Detección Pélvica ha sido del 77.55% con 15 de 38 GC positivos en un total de 49 pacientes.

En cambio la Tasa de Detección Aórtica ha sido del 63.27%, con 6 GC aórticos positivos de un total de 31 pacientes donde hubo detección.

Si lo comparamos con las últimas publicaciones el GC reduce las recaídas de pared lateral de la pelvis con adición del GC (23), realizan una comparación del GC versus la LND y aparece una reducción del 68% de las recaídas sobretodo en los estadios tumorales IIIC, corroborando lo que nosotros presentamos en nuestro estudio.

La sensibilidad y especificidad en esta muestra ha sido del 100% con IC 95% excelentes para una prevalencia de afectación ganglionar del 41.5%, analizando 41 casos en los que hubo detección. Donde los FN fueron del 0% en esta serie.

Si lo comparamos con la bibliografía (25), destacan que el uso del GC tanto en tumores de tipo I como tipo II tendría que estar indicado ya que la alternativa es la linfadenectomía que causa grandes comorbilidades y la tasa de detección del GC en

tumores de tipo II o alto grado es del 89% los cuales iban seguidos de LND, con una tasa de FN del 4.5%.

Por tanto estaría justificado el uso del GC tanto en tumores tipo I o tipo II ya que la tasa de recurrencias no están prevenidas pero si minimizadas con su uso versus la LND tradicional. A este resultado se le añade una publicación reciente (25) que expone una mejora de 4 años sin enfermedad en una muestra heterogénea de pacientes tanto de bajo grado como de alto grado tumoral.

En algunos centros ya está aceptado su utilización de forma estandarizada (NCCN), tal y como publica Lancet Oncology en 2017 y aplicándolo de manera sistemática como en otros canceres como serían el caso de la mama o del melanoma. Ya que demuestra una mejora tanto en la detección como en la morbimortalidad de las pacientes.

Para finalizar podemos concluir que se podría realizar un algoritmo terapéutico para la detección del GC en el cáncer de endometrio llegando a su estandarización en la práctica clínica con cirujanos experimentados y formados para mejorar la tasa de detección tanto bilateral como aórtica. La validez externa de nuestro estudio es lo suficientemente alta como para poder realizar su aplicación de manera sistemática en el cáncer de endometrio a nivel mundial, conociendo las limitaciones del estudio: asumir que la afectación ganglionar en los casos de bajo riesgo es nula, dado que no sería ético hacer un estudio de resección de ganglios en este tipo de pacientes a las que no esta indicado en la actualidad, otra de las limitaciones que hemos encontrado es que no disponemos de un tiempo de seguimiento prolongado para obtener datos de la supervivencia ni de recaídas y por último conociendo que la realización de un estudio aleatorizado sería la condición ideal del estudio.

6. CONCLUSIONES

Tras realizar un estudio en las pacientes intervenidas por cáncer de endometrio en el HUD mediante la técnica de GC con inyección DUAL desde el 13 de junio de 2014 hasta el 14 de diciembre de 2018, se concluye lo siguiente:

1. La tasa de detección de la técnica de GC es del **89.98%** en los ganglios pélvicos representando la detección de 186 pacientes. En los ganglios aórticos la detección es del **64.25%** unas 133 pacientes. El valor de FN en el estudio se reduce a tan solo 1 caso, en el que la técnica no detectó ningún ganglio y finalmente resultó ser positivo. Se obtiene una **excelente tasa de detección con una tasa de FN mínima, aplicando un algoritmo adecuado.**
2. De las 186 pacientes a las que se detectaron ganglios pélvicos únicamente 27 fueron finalmente positivos. Y fueron aisladas únicamente metástasis pélvicas en un 9.66% lo que suponen 20 casos de las 207 pacientes estudiadas. En cuantos a los ganglios de los 133 casos que se detectaron fueron positivos 15 y se aislaron únicamente metástasis aórticas en un **3.38%** de los casos lo que supone 7 casos de las 207 pacientes estudiadas inicialmente. Por tanto la detección aórtica aunque es menor del 5%, como las publicaciones recientes comentan con la técnica de la inyección dual podemos llegar a detectar este porcentaje no despreciable.
3. En los tumores de alto riesgo como el tipo II o el grado G3 presenta una alta tasa de detección de la técnica llegando a una sensibilidad del 100% (IC 95%, 67.7 – 100), y a una especificidad del 100% (IC 95%, 75.8 – 100). Sabiendo que la prevalencia ganglionar fue del 41.5%, analizando los 41 casos donde hubo detección, la tasa de FN fue del 0%.

4. Las variables estudiadas que mostraron una asociación con la detección de GC positivos fueron: el grado tumoral postquirúrgico, la infiltración postquirúrgica, la histología postquirúrgica y la infiltración linfovascular.
5. En cuanto a la vía de abordaje, ambas vías de abordaje, tanto la transperitoneal como la retroperitoneal muestran la misma tasa de detección de las metástasis aórticas infra y supramesentéricas. Pero si analizamos por separado la localización de las metástasos vemos que las metástasis supramesentéricas muestran una mejor detección mediante la vía transperitoneal comparada con la vía de abordaje retroperitoneal.

7. BIBLIOGRAFÍA

1. Ballester M, Dubernard G, Lécuru F, Heitz D, Mathevet P, Marret H, et al. Detection rate and diagnostic accuracy of sentinel-node biopsy in early stage endometrial cancer: A prospective multicentre study (SENTI-ENDO). *Lancet Oncol.* 2011;12(5):469–76.
2. Abu-Rustum NR. The increasing credibility of sentinel lymph node mapping in endometrial cancer. *Ann Surg Oncol.* 2013;20(2):353–4.
3. Varvel JDDSS. *Pubmed_Result*. Vol. 20, *J Pharmacokinet Biopharm.* 1992. p. 63–94.
4. SMITHWICK RH TJ. *Pubmed_Result (2)*. Vol. 152, *J Am Med Assoc.* 1953. p. 1501–4.

5. JH H. Pubmed_Result (3). 1990. p. 81–104.
6. Rossi EC, Kowalski LD, Scalici J, Cantrell L, Schuler K, Hanna RK, et al. A comparison of sentinel lymph node biopsy to lymphadenectomy for endometrial cancer staging (FIRES trial): a multicentre, prospective, cohort study. *Lancet Oncol* [Internet]. 2017;18(3):384–92. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045\(17\)30068-2](http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045(17)30068-2)
7. Holloway RW, Abu-Rustum NR, Backes FJ, Boggess JF, Gotlieb WH, Jeffrey Lowery W, et al. Sentinel lymph node mapping and staging in endometrial cancer: A Society of Gynecologic Oncology literature review with consensus recommendations. *Gynecol Oncol* [Internet]. 2017;146(2):405–15. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ygyno.2017.05.027>
8. Wright JD, Cham S, Chen L, Burke WM, Hou JY, Tergas AI, et al. Utilization of sentinel lymph node biopsy for uterine cancer. *Am J Obstet Gynecol* [Internet]. 2017;216(6):594.e1--594.e13. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ajog.2017.02.021>
9. Neeta Pandit- Taskar, Mary L. Gemignani, Ashima Lyall, Steven M. Larson, Richard R. Barakat, Nadeem R. Abu Rustum. Single photon emission computed tomography SPECT-CT improves sentinel node detection and localization in cervical and uterine malignancy. *Gynecol Oncol* 117 (2010) 59-64.
10. Darin MC, Gómez-Hidalgo NR, Westin SN, Soliman PT, Escobar PF, Frumovitz M, et al. Role of Indocyanine Green in Sentinel Node Mapping in Gynecologic Cancer: Is Fluorescence Imaging the New Standard? *J Minim Invasive Gynecol*. 2016;23(2):186–93.

11. Tanner EJ, Sinno AK, Stone RL, Levinson KL, Long KC, Fader AN. Factors associated with successful bilateral sentinel lymph node mapping in endometrial cancer. *Gynecol Oncol.* 2015;138(3).
12. Cormier B, Rozenholc AT, Gotlieb W, Plante M, Giede C. Sentinel lymph node procedure in endometrial cancer: A systematic review and proposal for standardization of future research. Vol. 138, *Gynecologic Oncology.* 2015.
13. López-De la Manzara Cano C (1), Cordero García JM, Martín- Francisco C, Pascual- Ramírez J, Parra CP, Céspedes Casas C. Sentinel lymph node detection using 99mTc combined with methylene blue cervical injection for endometrial cancer surgical management: a prospective study. *Int. J Gynecol Cancer.* 2014 Jul; 24 (6): 1048-53.
14. Rossi EC (1), Ivanova A, Boggess JF. Robotically assisted fluorescence-guided lymph node mapping with ICG for gynecologic malignancies: a feasibility study. *Gynecol Oncol.* 2012 Jan;124 (1): 78-82.
15. Rossi EC (1), Jackson A, Ivanova A, Boggess JF. Detection of sentinel nodes for endometrial cancer with robotic assisted fluorescence imaging: cervical versus hysteroscopic injection. *Int J Gynecol Cancer.* 2013 Nov; 23 (9) : 1704-11.
16. Martinelli F (1), Ditto A (2) , Bogani G (2), Signorelli M (2), Chiappa V (2), Lorusso D (2), Haeusler E (3), Raspagliesi F (2). Laparoscopic Sentinel Node Mapping in Endometrial Cancer After Hysteroscopic Injection of Indocyanine Green. *J Minim Invasive Gynecol.* 2017 Jan 1; 24 (1): 89-93.

17. Cormier B (1), Rozenholc AT (2), Gotlieb W (3), Plante M (4), Giede C (5); Communities of Practice (CoP) Group of Society of Gynecologic Oncology of Canada (GOC). *Gynecol Oncol*. 2015 Aug; 138 (2): 478-85.
18. Kumar S (1), Podratz KC (2), Bakkum- Gamez JN (2), Dowdy SC (2), Weaver AL (3), McGree ME (3), Cliby WA (2), Keeny GL (4), Thomas G (5), Mariani A (6). Prospective assesment of the prevalence of pelvic, paraaortic and high paraaortic lymph node metastasis in endometrial cancer. *Gynecol Oncol*. 2014 Jan; 132 (1) : 38-43.
19. Barlin JN (1), Khoury- Collado F, Kim CH, Leitao MM Jr, Chi DS, Sonoda Y, Alektiar K, DeLair DF, Barakat RR, Abu- Rustum NR. The impotsnce of applying a sentinel lymph node mapping algorithm in endometrial cancer staging: beyond removal of blue nodes. *Gynecol Oncol*. 2012 Jun; 125 (3): 531-5.
20. Tanner E (1), Puechl A (2), Levinson K (3), Havrilesky LJ (2), Sinno A (3), Secord AA (2), Fader AN (3), Lee PS (2). Use of a novel sentinel lymph node mapping algorithm reduces the need for pelvic lymphadenectomy in low-grade endometrial cancer. *Gynecol Oncol*. 2017 Dec; 147 (3): 535- 540.
21. Kim CH (1), Soslow RA, Park KJ, Barber EL, Khoury-Collado F, Barlin JN, Sonoda Y, Henseley ML, Barakat RR, Abu- Rustum NR. Pathologic ultrastaging improves micrometastasis detection in sentinel lymph nodes during endometrial cancer staging. *Int J Gynecol Cancer*. 2013 Jun; 23 (5) : 964- 70.
22. Baicchi G (1), Mantoan H (2), Kumagai LY (2), Gonçalves BT (2), Bagiglian-Filho L (2), de Oliveira Menezes AN (2), Faloppa CC (2), De Brot L (3), da

Costa AABA (4). The impact of Sentinel Node- Mapping in Staging High-Risk Endometrial Cancer. *Ann Surg Oncol*. 2017 Dec; 24 (13): 3981- 3987.

23. Ducie JA (1) , Eriksson AGZ (1), Ali N (1), McGree ME (2), Weaver AL (2), Bogani G (3), Cliby WA (4), Dowdy SC (4), Bakkum- Gamez JN (4), Soslow RA (5), Keeney GL (6), Abu-Rustum NR (7), Mariani A (4), Leitao MM Jr (8). Comparison of a sentinel lymph node mapping algorithm and comprehensive lymphadenectomy in the detection of stage IIIc endometrial carcinoma at higher risk for nodal disease.

24. Torné, A., Pahisa, J., Vidal-Sicart, S., Martínez-Roman, S., Paredes, P., Puerto, B., Albela, S., Fusté, P., Perisinotti, A. & Ordi, J., 2013, Transvaginal ultrasound-guided myometrial injection of radiotracer (TUMIR): a new method for sentinel lymph node detection in endometrial cancer, *Gynecologic oncology*, 128(1), pp. 88 94.

25. Sentiendo poner bibliografía