



FACULTAD DE MEDICINA HUMANA
UNIDAD DE POSGRADO

MAPEO CON GANGLIO CENTINELA VERSUS LINFADENECTOMÍA
ESTANDAR EN CÁNCER DE ENDOMETRIO EN EL
INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES NEOPLÁSICAS PERIODO
2019-2021



PRESENTADO POR
FRANK MONTERROSO MONRROY
PROYECTO DE INVESTIGACIÓN
PARA OPTAR
EL TÍTULO DE SEGUNDA ESPECIALIDAD EN CIRUGÍA ONCOLÓGICA

ASESOR

GOMEZ GUIZADO GUILLERMO LUIS

LIMA – PERÚ

2022



CC BY-NC-SA

Reconocimiento – No comercial – Compartir igual

El autor permite transformar (traducir, adaptar o compilar) a partir de esta obra con fines no comerciales, siempre y cuando se reconozca la autoría y las nuevas creaciones estén bajo una licencia con los mismos términos.

<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>



**FACULTAD DE MEDICINA HUMANA
UNIDAD DE POSGRADO**

**MAPEO CON GANGLIO CENTINELA VERSUS LINFADENECTOMÍA
ESTANDAR EN CÁNCER DE ENDOMETRIO EN EL
INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES NEOPLÁSICAS
PERIODO 2019-2021**

PROYECTO DE INVESTIGACIÓN

**PARA OPTAR
EL TÍTULO DE SEGUNDA ESPECIALIDAD EN CIRUGÍA ONCOLÓGICA**

**PRESENTADO POR
FRANK MONTERROSO MONRROY**

**ASESOR:
MTRO. GOMEZ GUIZADO GUILLERMO LUIS**

LIMA, PERÚ

2022

ÍNDICE

	Págs.
Portada	i
Índice	ii
CAPÍTULO I: PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	
1.1 Descripción de la situación problemática	1
1.2 Formulación del problema	2
1.3 Objetivos	2
1.3.1 Objetivo general	2
1.3.2 Objetivos específicos	3
1.4 Justificación	3
1.4.1 Importancia	3
1.4.2 Viabilidad y factibilidad	5
1.5 Limitaciones	5
CAPÍTULO II: MARCO TEÓRICO	
2.1 Antecedentes	6
2.2 Bases teóricas	13
2.3 Definiciones de términos básicos	23
CAPÍTULO III: HIPÓTESIS Y VARIABLES	
3.1 Formulación de la hipótesis	25
3.2 Variables y su definición operacional	25
CAPÍTULO IV: METODOLOGÍA	
4.1 Tipos y diseño	27
4.2 Diseño muestral	27
4.3 Técnicas de recolección de datos	28
4.4 Procesamiento y análisis de datos	28
4.5 Aspectos éticos	29
CRONOGRAMA	30
PRESUPUESTO	31
FUENTES DE INFORMACIÓN	32
ANEXOS	
1. Matriz de consistencia	36
2. Instrumento de recolección de datos	38

CAPÍTULO I: PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

1.1 Descripción de la situación problemática

El cáncer de endometrio ocupa el sexto lugar de frecuencia de cáncer femenino en el mundo, con aproximadamente 320 000 casos nuevos reportados cada año. La mayoría son diagnosticados en estadios tempranos, la incidencia a nivel mundial es de 0 a 25 casos por 100 000 mujeres, pero este porcentaje varía dependiendo de la distribución geográfica (1).

En Europa, el cáncer de endometrio representa la octava causa de muerte dentro del grupo femenino, con un total de 23 700 mujeres fallecidas en 2012. En América del Norte, es la sexta causa más frecuente de muerte, con aproximadamente 55 000 nuevos casos y 11 000 por año. Además, es importante mencionar que las tasas de mortalidad por cáncer de endometrio mostraron una disminución en la mayoría de los estados miembros de la Unión Europea entre las mujeres nacidas antes de 1940 (2).

El Perú, es el tercero entre las neoplasias pélvicas de la mujer. La mediana de edad de las pacientes en el momento del diagnóstico es de 63 años, sin embargo, el 25% son posmenopáusicas y el 5%, menores de 40 años (3).

Aproximadamente el 80% de pacientes es diagnosticado en estadios clínicos tempranos, en quienes la cirugía es el tratamiento estándar el cual consiste en histerectomía con o sin salpingooforectomía bilateral más linfadenectomía pélvica y paraórtico. Dentro de ello, el manejo ganglionar permite establecer un correcto estadiaje y pronóstico de esta enfermedad, así como guiar el plan de tratamiento post operatorio. Sin embargo, la mayoría de estas pacientes son obesas o tiene sobrepeso lo que dificulta realizar la disección ganglionar de manera adecuada lo cual conlleva en la mayoría de los casos a complicaciones a corto y largo plazo como el linfedema y mala calidad de vida, por ende, se ha establecido como opción la realización de la biopsia de ganglio centinela más aun teniendo en cuenta que las tasas de metástasis en estadio clínico temprano de bajo riesgo son mínimas según reporta la literatura (4).

Un algoritmo de mapeo de biopsia de ganglio centinela se incorporó a las pautas de la Red Nacional Integral del Cáncer para el cáncer de endometrio en 2014, basándose en gran medida en los resultados de estudios retrospectivos de una sola institución. La utilización de este algoritmo reduce la tasa de linfadenectomía específica de lado al eliminar la linfadenectomía pélvica (PLND) en pacientes con mapeo de biopsia de ganglio centinela bilateral exitoso. En los pacientes que realizan un mapeo bilateral, los ensayos prospectivos completados recientemente confirman que el mapeo de biopsia de ganglio centinela identifica a la mayoría de los pacientes con metástasis linfáticas macroscópicas y aumenta la detección de metástasis de pequeño volumen cuando se realiza la ultra estadificación de estos. Los beneficios a largo plazo del mapeo SLN se basan en la disminución considerable de la morbilidad de esta técnica versus realizar la linfadenectomía estándar. Es necesario mencionar que según las directrices establecidas internacionalmente dentro del manejo de cáncer de endometrio en estadio clínico I recomiendan como alternativa aceptable a la linfadenectomía estándar, la realización de Biopsia de Ganglio centinela, ya que según la literatura existen estudios de tipo prospectivo y metaanálisis que concluyen que dicho procedimiento puede ser utilizado de manera adecuada en pacientes de bajo y de riesgo intermedio. En los últimos años, otros estudios (SHREC) evalúan su uso en pacientes de Alto riesgo, donde el porcentaje de metástasis ganglionar es mucho mayor y con buenos resultados (5).

Formulación del problema

¿Cuál es la efectividad del uso de mapeo con ganglio centinela en comparación con la linfadenectomía estándar en cáncer de endometrio en estadio clínico I en el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas en el periodo 2019-2021?

1.2 Objetivos

1.2.1 Objetivo general

Determinar la efectividad del uso de mapeo con ganglio centinela en comparación con la linfadenectomía estándar en cáncer de endometrio en Estadio Clínico I en el Instituto de Enfermedades Neoplásicas en el periodo 2019 – 2021.

1.2.2 Objetivos específicos

Describir a los pacientes sometidos a cirugía con linfadenectomía estándar y con uso de ganglio centinela en cáncer de endometrio en Estadio Clínico I en el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas en el periodo 2019-2021.

Determinar las complicaciones en los pacientes sometidos a cirugía con uso de ganglio centinela y con linfadenectomía estándar en cáncer de endometrio en Estadio Clínico I en el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas en el periodo 2019-2021.

Establecer la tasa de recurrencia local y ganglionar a los seis meses en pacientes sometidos a biopsia de ganglio centinela y linfadenectomía estándar en cirugía de cáncer de endometrio en Estadio Clínico I en el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas en el periodo 2019-2021.

Determinar la tasa de supervivencia global y supervivencia libre de recurrencia, a los tres años en pacientes sometidos a biopsia de ganglio centinela y linfadenectomía estándar en cirugía de cáncer de endometrio en Estadio Clínico I en el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas en el periodo 2019-2021.

Comparar la efectividad del uso de ganglio centinela comparado con la linfadenectomía estándar en cirugía de cáncer de endometrio en Estadio Clínico I en el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas en el periodo 2019-2021.

1.4 Justificación:

1.4.1 Importancia

El cáncer de endometrio (específicamente de estadio temprano) es una patología a nivel mundial de buen pronóstico siempre y cuando tenga un abordaje quirúrgico adecuado y precoz. En otras patologías oncológicas, como el cáncer de mama, de pene o de vulva, la biopsia de ganglio centinela se ha establecido dentro del manejo ganglionar. A nivel mundial se han realizado estudios prospectivos y retrospectivos que según sus resultados han mostrado similar comportamiento en comparación con la linfadenectomía estándar y con

menores complicaciones y tiempo operatorio. En el Perú, en el INEN se considera que el estándar en el manejo ganglionar en el cáncer de endometrio en Estadio Clínico I sigue siendo la linfadenectomía estándar: aproximadamente el 80% de los ginecólogos oncólogos de esta institución optan por realizar dicho procedimiento. Sin embargo, desde el año 2018, en base a la evidencia encontrada en estudios prospectivos y retrospectivos internacionales, gracias a la implementación de la laparoscopia en la institución, y la disponibilidad de azul patente y/o verde de indocianina, se incorpora el uso de la biopsia de ganglio centinela como alternativa aceptable con respecto a la linfadenectomía estándar, tal como lo establecen directrices internacionales (3), aunque de manera poco frecuente.

El presente proyecto tiene como propósito realizar un estudio de pacientes con Cáncer de Endometrio en Estadio Clínico I que recibieron tratamiento quirúrgico (Histerectomía total + SOOB) asociado a manejo ganglionar (Linfadenectomía estándar y/o Mapeo con Biopsia de Ganglio Centinela). Con respecto a esto último, permitirá determinar datos relevantes inmediatos como eficacia, complicaciones y tiempo quirúrgico; y a largo plazo se podrán establecer tasas de sobrevida global, de recurrencia y/o progresión de enfermedad. Dichos datos podrán ser comparados con estudios realizados en otras entidades de nuestro país u otros países de realidades distintas a la nuestra. La recolección de información será por medio de las historias clínicas de los pacientes que comprenden la muestra del presente, siendo este documento médico legal una fuente fiable de información. Asimismo, se realizará la recolección de datos plasmados en el sistema de Información digital de INEN (SISINEM). El trabajo será de referencia, para su implementación progresiva en el INEN, e incluso la elaboración posterior de un protocolo de atención, donde se consideré realizar la Biopsia de Ganglio centinela como opción primaria, con seguridad, eficacia y sin generar perjuicio, en lugar de la linfadenectomía estándar. Por todo lo descrito es que se elabora el presente proyecto para establecer la efectividad del uso de ganglio centinela en el Instituto Nacional de enfermedades neoplásicas en el manejo del cáncer de endometrio temprano (EC I) en el periodo 2019- 2021.

1.4.2 Viabilidad y factibilidad:

Desde el año 2018, en el INEN se usa el método de ganglio centinela como parte del manejo ganglionar en paciente con Cáncer de Endometrio. El presente estudio enmarca a todos los pacientes diagnosticados con cáncer de endometrio en EC I sometidos a linfadenectomía estándar y/o mapeo ganglionar con uso de la Biopsia de ganglio centinela, para lo cual se cuenta con la autorización del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas, haciendo factible y viable la revisión de la información requerida en el archivo digital y físico de historias clínicas de la institución.

1.5 Limitaciones:

Dentro de las limitaciones para la realización del presente trabajo podríamos mencionar la inadecuada técnica de aplicación del colorante para la detección del ganglio centinela. La adherencia al uso de mapeo con ganglio centinela por parte del personal de salud que toma como guía protocolos nacionales, los cuales carecen de actualización constante, ya que estos no consideran como opción primaria la realización del mapeo con biopsia de ganglio centinela, lo que hace que su aplicación sea de poca frecuencia.

CAPITULO II: MARCO TEÓRICO:

2.1 Antecedentes

Mariani A, en 2008, publicó un estudio prospectivo que evaluó la diseminación linfática en cáncer de endometrio tanto a nivel pélvico como paraaórtico y dentro de esta última, con mayor énfasis, la relación de dicha linfadenectomía con la arteria mesentérica inferior. Se tomaron en consideración 422 pacientes en un periodo de 36 meses y se pudo clasificar en bajo y alto riesgo. Se realizó el estudio patológico de las ocho cadenas ganglionares pélvicos y cuatro paraaórtico por separado, dando como resultado que el 27% de los pacientes eran de bajo riesgo y no requirió realizar linfadenectomía. El 33% eran de tipo endometroide; sin embargo, a 22 pacientes de este grupo (20%) se les realizó linfadenectomía siendo todos los ganglios negativos para metástasis. Asimismo, también determinó que el 67% de los pacientes con afectación ganglionar pélvica, presentaban también afectación paraaórtico y el 77% de estos se ubicaban por encima de la arteria mesentérica inferior. Los investigadores concluyeron que la linfadenectomía estándar no ofrece beneficios a pacientes de bajo riesgo; no obstante, en los otros grupos en los que se realiza linfadenectomía estándar, esta debería realizarse a nivel paraaórtico por encima de la arteria mesentérica inferior por su alta tasa de metástasis ganglionar (4).

Barlin JN, en 2012, realizó un estudio de tipo prospectivo que buscó determinar la tasa de falsos negativos de los ganglios centinela y cómo esta podría modificarse si se utiliza un algoritmo adecuado para su detección. Se emplearon bases de datos donde se usó azul patente para la identificación del ganglio centinela. En aquellos donde la detección fue negativa, se realizó linfadenectomía completa ipsilateral, para ello se tomaron en consideración 498 pacientes del 2005 al 2011. Como resultado, se pudo identificar el ganglio centinela en 81% de los casos y se estableció una tasa de falsos negativos del 15%, no obstante, aplicándose el algoritmo de manera adecuada, esta tasa disminuyó a un 2%, por tanto, concluyeron que la correcta estadificación con uso de ganglio centinela requiere la adherencia al algoritmo de detección correspondiente (6).

Raimond E, en 2014, publicó una investigación multicéntrica de tipo retrospectiva que buscó evaluar el impacto del mapeo de ganglio centinela y la ultra estadificación de este en cáncer de endometrio en etapa temprana. Se incluyeron 304 mujeres desde el 2000 hasta el 2012 con cáncer de endometrio de bajo riesgo o intermedio en los cuales se evaluó la estadificación, el tipo histológico y los efectos del manejo terapéutico en dos grupos. El primero, que comprendía a pacientes con ganglio centinela y ultra estratificación; y el otro a personas con linfadenectomía. Dentro de los resultados, se detectaron ganglios metastásicos tres veces más en comparación con las que se realizó linfadenectomía, además, la ultraestadificación ganglionar permitió detectar 8,1% de pacientes con micro metástasis. Concluyeron que la biopsia de ganglio centinela y la ultraestadificación es posible en estos pacientes lo que podría conllevar, acorde a sus resultados, a tomar mejores tratamientos adyuvantes (7).

Bodurtha Smith AJ, en 2016, desarrolló una revisión sistemática y metaanálisis para evaluar la precisión diagnóstica y el impacto clínico del mapeo de los ganglios linfáticos centinela en el tratamiento del cáncer de endometrio. Tomaron en consideración aspectos como la tasa de detección, la sensibilidad y / o el impacto en el tratamiento o la supervivencia del mapeo de los ganglios linfáticos centinela. Se identificaron 55 estudios elegibles, que incluyeron 4915 mujeres. Como resultados importantes, se pudo evidenciar que la tasa de detección general del mapeo de los ganglios linfáticos centinela fue del 81%, con una tasa de detección bilateral del 50 y del 17% a nivel paraaórtico. El uso de verde de indocianina aumentó la tasa de detección bilateral en comparación con el tinte azul, siendo la vía de inyección cervical la más adecuada. También se estableció que la sección congelada intraoperatoria de ganglios linfáticos centinela aumentó las tasas de detección general y bilateral. La sensibilidad del mapeo de ganglios centinelas para detectar metástasis fue del 96%. Este estudio concluye que el mapeo de ganglios linfáticos centinela es factible y predice con precisión el estado ganglionar en mujeres con cáncer de endometrio pudiéndose considerar como estándar (8).

Sinno AK, en el 2016, dio a conocer cómo el uso de la biopsia de ganglio centinela puede reducir el sobre tratamiento con linfadenectomía en cáncer de

Endometrio de bajo riesgo. El tratamiento que se realizó fue de histerectomía, biopsia de ganglio centinela y sección congelada intraoperatoria de los ganglios, y solo se realizó linfadenectomía si no se identificaba el ganglio centinela. De 114 pacientes, se identificaron ganglio centinela en el 86%, de los cuales 8 tenían metástasis ganglionar. Se concluyó que el aplicar biopsia de ganglio centinela puede reducir y omitir con seguridad sin afectar los resultados oncológicos realizar linfadenectomía a este grupo de pacientes (9).

Tanner E, en 2017, dio a conocer como el uso del algoritmo de biopsia de ganglio centinela de este estudio puede reducir la necesidad de linfadenectomía en paciente con cáncer de endometrio de bajo riesgo, de un total de 113 pacientes manejados con biopsia de ganglio centinela al 81%. Se pudo detectar bilateralmente, 12% unilateral y ninguno 6%, además el 8% tuvieron metástasis ganglionar positiva. Ellos además establecieron que la estrategia de sección congelada de los ganglios, según su algoritmo, puede eliminar la necesidad de realizar linfadenectomía acorde al algoritmo de la NCCN (10).

Papadia A, en 2017, en este estudio revisó las características, toxicidad e impacto clínico del tecnecio-99, el uso de los colorantes azules (azul de metileno, azul de isosulfán y azul patente) y del verde de indocianina (ICG), de entre los cuales este último resaltó, ya que tiene baja toxicidad, excelentes tasas de detección general y bilateral en comparación con otros métodos. Asimismo, mostró mejores tasas de detección cuando los pacientes tenían un IMC elevado, concluyendo de que, si es posible, debería de usarse verde de indocianina para realizar este procedimiento (11).

Rossi EC, en 2017, elaboró un estudio prospectivo multicéntrico donde estableció una comparación de la biopsia de ganglio linfático centinela con linfadenectomía para la estadificación del cáncer de endometrio (ensayo FIRES). Se tomaron en consideración pacientes con cáncer de endometrio en estadio clínico 1 de todas las histologías y grados sometidos a estadificación robótica. El mapeo de ganglios linfáticos centinela se realizó con verde de indocianina seguido de linfadenectomía pélvica con o sin linfadenectomía paraaórtico con participación de 18 cirujanos calificados. Participaron 385 pacientes entre el

2012 y el 2015, según este estudio la sensibilidad para detectar enfermedad con ganglios positivos fue del 97,2% y un valor predictivo negativo de 99,6% lo que llevó a la conclusión que poseen un alto valor diagnóstico y con capacidad de reemplazar a la linfadenectomía estándar en este tipo de pacientes, sin embargo, no se pudo evaluar la tasa de bilateralidad en este estudio (12).

Schlappe BA, en 2018, comparó los resultados de realizar biopsia de ganglio centinela vs linfadenectomía estándar en pacientes con cáncer de endometrio de tipo endometrial profundamente invasivo (mayor del 50% de invasión miometrial). Participaron dos instituciones con un total de 176 pacientes, en una se realizó LND, mientras que en la otra SLN, en el seguimiento no hubo asociación entre el tipo de evaluación y la recurrencia, ni tampoco entre la supervivencia y el método utilizado. Al finalizar determinaron que realizar biopsia de ganglio centinela en este tipo de pacientes, no afecta los resultados oncológicos a largo plazo. Además, mostró que sea cual fuere el método de detección ganglionar, si son negativos, la supervivencia es considerablemente mucho mejor (13).

En 2019, Bogani G explicó que la evaluación ganglionar fue crucial en el manejo de cáncer de endometrio confinado al útero de tipo endometroide, ya que, si estos son negativos, la tasa de supervivencia general alcanza el 80 al 90% en cinco años y si fuesen positivos, esta disminuye a 60%. El mapeo de ganglio centinela se asocia a menor morbilidad en comparación con la linfadenectomía sistemática, además, no existen diferencias entre ambos grupos en tasa de detección e inclusive es mejor en ganglio centinela por la ultraestadificación que se les realiza aumentando su tasa de detección en un 30% al ser capaz de detectar enfermedad de bajo volumen. También determinaron que a pesar de que las sociedades no recomiendan realizar estudios de imagen como el PET/CT por su alto costo, y considerando su sensibilidad alta y especificidad moderada para la afectación de ganglionar, se deben realizar más estudios prospectivos que permitan plasmar su verdadero uso (14).

Persson J, en 2019, realizó un estudio prospectivo donde busca evidenciar la precisión diagnóstica del algoritmo de ganglio linfático centinela pélvico específicamente en el cáncer de endometrio de alto riesgo. Se tomó en

consideración un total de 257 pacientes con cáncer de endometrio FIGO I-II de alto riesgo, la cirugía utilizada fue la robótica y se usó verde de indocianina por vía cervical con reinyección del marcador; en caso de que no se mostraran las vías linfáticas predefinidas luego de realizar este procedimiento se procedió a linfadenectomía paraaórtico pélvica e infrarrenal. Dentro de los resultados, 54 tenían metástasis en los ganglios linfáticos pélvicos y 52 de ellos fueron detectados correctamente por la biopsia de ganglio centinela arrojando una sensibilidad del 98 % y un valor predictivo negativo del 99,5 %. Asimismo, la sensibilidad del algoritmo de ganglio centinela general fue del 100 % y el valor predictivo negativo fue del 100; la tasa de mapeo bilateral fue del 95% y no se evidenciaron efectos adversos. Se determinó que en manos de cirujanos expertos se puede excluir la linfadenectomía en este grupo de pacientes (15).

Ji Q, en el 2020, realizó una revisión sistemática y metaanálisis acerca del uso de la biopsia de ganglio centinela en pacientes con cáncer de endometrio de alto riesgo. De un total de 12 estudios que incluían a 758 pacientes con cáncer de endometrio de alto riesgo, se evidencia que la tasa de detección de ganglio centinela fue del 84,8, la tasa de detección bilateral del 67,0 % y de detección paraaórtico fue del 8,4 %. También la sensibilidad fue del 87 % la especificidad fue del 98 % y el valor predictivo negativo del 97,7 %, concluyendo que este procedimiento es una alternativa confiable a la disección sistemática de los ganglios linfáticos, pero su efecto pronóstico aún debe de estudiarse y verificarse con estudios más grandes (16).

Bellaminutti S, en 2020, realizó un estudio retrospectivo donde analiza cómo una evaluación intraoperatoria del ganglio centinela en cáncer de endometrio, podría identificar pacientes que podrían beneficiarse de la linfadenectomía completa. En 58 pacientes, las tasas de detección bilateral y unilateral fueron de 89,7 % (52/58) y 10,3 % (6/58), respectivamente. Ocho de ellos tenían ganglios positivos (la sección congelada detectó metástasis en cuatro de ellos). La sensibilidad, especificidad, precisión, valor predictivo positivo y valor predictivo negativo del procedimiento de sección congelada fue del 50 %, 100 %, 93 %, 100 % y 92,6 %, respectivamente, concluyendo que se puede recomendar realizar el análisis de congelación intraoperatoria del ganglio centinela identificándose los ganglios

positivos y así, dar el beneficio de linfadenectomía completa en el mismo acto operatorio (17).

Accorsi GS, en el 2020, realizó un estudio retrospectivo donde aborda las tasas de complicaciones en pacientes con cáncer de endometrio a los que se les ha realizado linfadenectomía estándar vs biopsia de ganglio centinela. Estas se evaluaron a los 30 días del procedimiento mediante la clasificación de eventos secundarios quirúrgicos del *Memorial Sloan Lettering Cáncer Center* separándolos en cuatro grupos: I solo histerectomía, II histerectomía más biopsia de ganglio centinela, III histerectomía más linfadenectomía pélvica con o sin disección paraaórtico y IV histerectomía más linfadenectomía y biopsia de ganglio centinela; dentro de los estudios comparativos se pudo evidenciar que la realización de linfadenectomía se asoció con mayor riesgo de complicaciones a 30 días así como complicaciones intraoperatorias y linfedema de miembros inferiores. La conclusión determinó que la aplicación del mapeo de ganglio centinela no aumenta la morbilidad con respecto al grupo de linfadenectomía favoreciendo y respaldando su utilización (18).

Taşkın S, en el 2020, realizó un estudio multicéntrico que buscó evaluar la viabilidad del mapeo del ganglio linfático centinela en el cáncer de endometrio confiando al útero. Se usó verde de indocianina y azul patente y en los que no se halló el ganglio centinela, se realizó linfadenectomía, de 357 pacientes se identificaron en promedio dos ganglios centinelas. Se usó verde de indocianina en 231 (64,7%) y colorante azul en 126 (35,3%) pacientes y la vía de inyección fue la cervical. Las tasas de detección general fueron del 91,9% y bilateral del 71,4 %. Se identificaron 43 pacientes (12%) con metástasis linfáticas; además, se pudo detectar 3 de 43 que tenían metástasis paraaórtico aislada. En este estudio, la sensibilidad, así como el valor predictivo negativo, fueron del 100 % para la detección de metástasis en los ganglios linfáticos pélvicos. Concluyeron que la biopsia de ganglio centinela tuvo buena precisión en detección de ganglios metastásicos, sin embargo, un tercio de los que se halló ganglios metastásicos no tenían relación con el ganglio centinela y este riesgo aumentó a dos tercios de los casos con macro metástasis. Sobre esto último, falta más estudios que puedan reflejar el efecto en la supervivencia en estos casos (19).

Stämpfli CAL, en 2021, realizó una revisión donde da a conocer cómo el cáncer de endometrio ha experimentado cambios. Es así que la estadificación pasó de un plano clínico a quirúrgico, y es de abierta a mínimamente invasiva y con respecto al manejo ganglionar de una linfadenectomía estándar a la realización de Biopsia de ganglio centinela. Respecto a esto último, demuestra que el mapeo con ganglio centinela es seguro y preciso, además detalla el tipo y la dosis del biomarcador y hace hincapié que deben realizar mayores estudios con respecto a este tema (20).

Taran FA, en el 2021, desarrolló una revisión acerca de los datos y estudios realizados en cuanto a biopsia de ganglio centinela. Igualmente, hizo una crítica a los datos actuales sobre la técnica, la precisión y la relevancia pronóstica de este procedimiento y cómo este reduce significativamente la tasa de morbilidad peri y postoperatoria. Acorde a esta revisión, el algoritmo de biopsia de ganglio centinela en pronóstico no es inferior a la linfadenectomía estándar ni en tasa de recurrencia específica. Asimismo, se recomienda realizar más estudios prospectivos aleatorizados donde se reflejen el perfil molecular del cáncer de endometrio para una mejor evaluación de la eficacia del ganglio centinela especialmente en pacientes de alto riesgo (21).

Wang Q, en el 2021, consideró pacientes con cáncer de endometrio de riesgo intermedio alto donde la tasa de metástasis paraaórtico es alta por ganglios tumorales aislados. Comparó la efectividad del ganglio centinela en este grupo específico de pacientes. A todos ellos, se les realizó biopsia de ganglio centinela seguido de linfadenectomía y se subdividieron en dos grupos: los que se usaron el colorante a nivel cervical y al otro tanto cervical como en el fondo uterino (combinado), los resultados fueron: que la detección de ganglios paraaórtico en el método combinado fue del 40,4% vs el grupo cervical 4,4%, sin embargo, en cuanto a la sensibilidad, la tasa de falsos negativos y el valor predictivo negativo entre ambos no fueron significativas. Dando como conclusión que el método combinado favorecía sustancialmente para la detección de ganglios paraaórtico en este grupo de pacientes, no obstante, sugiere más estudios al respecto (22).

Bizzarri N, el año 2021, realizó un estudio de cohorte observacional que buscó evaluar la biopsia de ganglio centinela en cáncer de endometrio desde dos tipos de abordaje tanto laparoscópico como robótico para establecer las variables que afectan las tasas de detección bilateral y su relación con la supervivencia. En cuanto a los resultados y conclusiones en todos los casos, se usó el verde de indocianina, en los resultados no se evidenció ninguna diferencia entre ambas vías de detección del ganglio centinela, así mismo los pacientes con detección de ganglio centinela bilateral eran más jóvenes y tenían una mejor supervivencia libre de enfermedad a los 3 años en comparación con los pacientes sin mapeo o unilateral (77,0 % versus 66,3 %) (23).

Cianci S, el año 2021, elaboró un estudio retrospectivo enfocado en la realización de la biopsia de ganglio centinela en paciente con cáncer de endometrio de edad avanzada más aun que dicha condición podría afectar el drenaje linfático, dentro del estudio participaron 844 pacientes y se clasificaron en dos grupos: 1 (<65 años) y 2 (≥65 años). Dentro de los resultados, la tasa de detección general, el mapeo bilateral y la falla de mapeo del SLN fueron 93.8 % vs. 87,6%, 77,1 % vs. 66,8%, y 22,9 % vs. 33,2 respectivamente para el grupo 1 y 2. Con respecto a la edad avanzada, hubo una tasa de detección de ganglio centinela en sitios inesperados lo que aumenta la posibilidad de detención fallida del ganglio centinela. Se reportó una mayor tasa de infra estadificación quirúrgica e infra tratamiento adyuvante en el Grupo 2. Como conclusión, establece que la edad avanzada representa un factor de riesgo para el fracaso del mapeo con ganglio centinela debiendo ser tomado este aspecto por los cirujanos que realicen este procedimiento (24).

2.2 Bases Teóricas:

Cáncer de Endometrio

El cáncer de endometrio es el tercer cáncer más común en el sexo femenino: En Europa, una o dos mujeres de cada 100, tiene alta probabilidad de desarrollar cáncer de endometrio en algún momento de su vida. En la Unión Europea, cada año existe una incidencia de más de 80.000 mujeres con cáncer de endometrio con una tendencia al aumento, al ser la séptima causa dentro de las neoplasias

en general. La edad promedio está o se encuentra en mujeres mayores de 50 años, por lo tanto, es más frecuente después de la menopausia. Sin embargo, se ha visto que el 25% de los casos puede producirse antes. En el momento del diagnóstico, aproximadamente el 75% de las mujeres tienen un cáncer localizado confinado al útero (estadio I), para estas mujeres, el pronóstico es bueno y la supervivencia de 5 años es del 90% (según la ESMO) (24). El cáncer de endometrio, dentro de la esfera ginecológica, es la neoplasia más común en países de altos ingresos, con un pronóstico general relativamente bueno, pero con alto grado de recurrencia en los de alto grado. Este último hecho es uno de los factores de mal pronóstico para esta patología (8).

Actualmente, el origen del cáncer de endometrio no es tan claro, pero existen algunos factores de riesgo relacionados. Un solo factor podría aumentar la probabilidad de que se produzca el cáncer, pero no es suficiente para causarlo. Algunas mujeres con factores de riesgo nunca desarrollarán cáncer de endometrio y otras mujeres, sin ningún factor de riesgo, si lo padecerán. Dentro de la génesis del cáncer de endometrio, se conoce que son dependientes de estrógenos para crecer, salvo algunas excepciones. Sin los estrógenos, dejan de crecer o crecen más lentamente (4). Los principales factores de riesgo del cáncer de endometrio que podríamos citar son los siguientes:

Genes

En las mujeres con síndrome de cáncer de colon no poliposo hereditario (CCNPH o síndrome de Lynch) existe un riesgo elevado de desarrollar cáncer de colon y de endometrio. Este síndrome es un trastorno hereditario debido a la mutación de un gen de reparación del MLH1 o el MSH2 (también podrían estar presentes otros genes como el ML3, MSH6, TGBR2, PMS1 y PSM2), el riesgo de tener cáncer de endometrio en estos pacientes puede alcanzar el 70% y es responsable de hasta el 5% de los casos. Según estudios realizados, una de cada dos mujeres con este síndrome tiende a padecer cáncer de endometrio en algún momento de su vida. Otros factores hereditarios asociados relacionados con esta patología son el Síndrome de Cowden o en aquellas portadoras de mutación del BRCA (29).

Antecedentes familiares de cáncer de endometrio

Tener un familiar de primer grado (madre, hermana, hija) que ha tenido un cáncer de endometrio aumenta el riesgo. En un metaanálisis de 16 estudios, todos comparativos, se evidenció que existe un mayor riesgo (RR 1,82, IC del 95 %: 1,65-1,98) de tener cáncer de endometrios si un familiar de primer grado lo padecía (30).

Antecedentes personales

Padecer o haber padecido de cáncer de mama o de ovarios aumenta el riesgo de tener un cáncer de endometrio y más aún si fueron tratadas con tamoxifeno el riesgo aumenta considerablemente. Al ser un anti-estrógeno, se tendría que esperar una disminución del riesgo; sin embargo, al ser estimulante del desarrollo del endometrio, puede aumentar el riesgo. En este caso excepcional, se valora el riesgo y beneficio del uso de este medicamento, el cual solo se tiene que indicar en casos puntuales (31).

Las enfermedades ginecológicas

El síndrome del ovario poliquístico es una patología donde se produce niveles de estrógenos más altos y niveles de progesterona más bajos de lo habitual, lo cual aumentaría el riesgo de padecer cáncer de endometrio. Otro es el caso de la hiperplasia endometrial, al ser una proliferación de células del endometrio las células son normales, pero con el tiempo pueden llegar a ser neoplásicas, por ejemplo, en la simple o leve el riesgo es muy bajo, pero en la hiperplasia atípica es alto. Exposición a estrógenos sin o con escasa cantidad de progesterona, por ejemplo, a veces existe un desequilibrio natural en algunas mujeres, también el uso o la ingesta de estrógenos externos tras la menopausia en terapias hormonales que contienen solo estrógenos y no progesterona (31).

Total de ciclos menstruales

Tener más ciclos menstruales aumenta el riesgo de cáncer de endometrio también por mecanismo hormonal. Las píldoras anticonceptivas que contienen estrógenos y progesterona reducen el riesgo de cáncer de endometrio (31).

Envejecimiento

A mayor edad en la mujer, el riesgo de cáncer de endometrio aumenta, en las que son más frecuentes neoplasia de endometrio que no son sensibles a los estrógenos. El endometrio generalmente es atrófico y están relacionados al de tipo 2 que incluyen endometroide grado 3 e histologías no endometroide de alto riesgo lo que le confiere mal pronóstico (32).

Factores geográficos

Las mujeres que viven en Europa o Norteamérica tienen un mayor riesgo de cáncer de endometrio (32).

La hipertensión arterial se asocia a un aumento de riesgo de padecer cáncer de endometrio, pero su mecanismo no es conocido. También la diabetes *mellitus*, el sobrepeso y la obesidad pueden aumentar el riesgo ya que modifica el nivel de estrógenos y sus efectos; dentro de los anteriores la obesidad es el más resaltante ya que estos pacientes tienen niveles altos de estrógeno endógeno debido a la conversión de androstenediona en estroma y también a la aromatización de estrógenos en estradiol los cuales se producen en el tejido adiposo periférico, cual puede incrementar el riesgo (33).

Uso del tamoxifeno

Este medicamento es un modulador selectivo del receptor de estrógenos con propiedades agonistas y antagonistas. En el tejido endometrial en particular, actúa como agonista en mujeres postmenopáusicas estableciendo relación con

el cáncer de endometrio en este grupo específico. Igualmente, dentro de este acápite, es necesario mencionar también que el uso del sistema intrauterino liberador de levonogestrel reduce la incidencia de pólipos endometriales benignos e hiperplasia endometrial en pacientes con cáncer de mama usuarias de tamoxifeno sin embargo la evidencia no es contundente en su relación con cáncer endometrial (34).

Ausencia de gestación

Las mujeres que nunca han estado embarazadas tienen un mayor riesgo de padecer cáncer de endometrio. Por otra parte, si han tenido un hijo o más tienen un menor riesgo de cáncer de endometrio, sin embargo, este factor aumenta en las que han tenido 5 o más hijos (34).

Otros estudios también mencionan factores asociados a un mayor peligro (falta de actividad física, alcoholismo) o un menor riesgo (consumo de fitoestrógenos que se encuentran en la soja, el café, los vegetales, etc.) sin embargo, estas pruebas son contradictorias en muchos casos (34).

Diagnóstico

El signo y síntoma más frecuente del cáncer de endometrio es la ginecorragia o sangrado vaginal. Después de la menopausia, su presencia no es normal. Antes de la menopausia, si una mujer presenta sangrado vaginal entre periodos menstruales, o que sean abundantes e inusuales durante estos, se debería estudiar. En comparación con el cáncer de cuello de útero, donde la citología (papanicolaou) se efectúa durante un examen ginecológico exclusivamente para detectar células neoplasias en el cérvix, en el de endometrio, este carece de utilidad; sin embargo, en algunos casos se podrían dar excepciones (28).

El diagnóstico del cáncer de endometrio se puede centrar en tres exámenes (4):

1. Examen clínico con el examen ginecológico para evaluar la localización y el volumen del tumor y al mismo tiempo si se ha extendido a otros órganos en la pelvis.

2. Exámenes radiológicos, dentro de ellos la ecografía transvaginal, en este se puede medir el grosor del endometrio, si es mayor a 3 o 4 mm, debe obtenerse una muestra de endometrio (biopsia). Pueden realizarse exámenes adicionales como radiografía de tórax, una ecografía abdominal y una tomografía computarizada abdominal y pélvica para excluir una metástasis. Si se sospecha que el cáncer se ha extendido al cuello del útero, o sea de un tipo histológico agresivo (sarcomatoide), puede solicitarse una resonancia magnética.

3. Examen histopatológico donde es indispensable la realización de una biopsia para identificar células tumorales. Este se puede hacer por histeroscopia, que consiste en introducir un histeroscopio fino en el útero junto con un dispositivo para obtener la biopsia.

El tratamiento adaptado a la biología tumoral es la estrategia óptima para equilibrar la eficacia del tratamiento contra la toxicidad (28). La medicación estándar según FIGO establecido desde el año 1988 consiste en histerectomía, salpingooforectomía bilateral y estadiaje ganglionar. La linfadenectomía (con estudios en curso de biopsia de ganglio centinela) permite la identificación de pacientes con ganglios linfáticos positivos que necesitan tratamiento adyuvante, incluida la radioterapia y la quimioterapia (25).

Es importante mencionar que el drenaje linfático del cuerpo uterino está formado por tres troncos linfáticos principales: útero-ovárico (infundibulopélvico), parametrial y presacro. Drenan colectivamente hacia los ganglios hipogástricos (también conocidos como ilíacos internos), ilíacos externos, ilíacos comunes, presacro y paraaórtico. Las metástasis directas a los ganglios linfáticos paraaórtico son poco frecuentes. Esto es sorprendente dado que se ha sugerido una ruta directa de diseminación linfática desde el cuerpo uterino a los ganglios

paraaórtico a través del ligamento infundibulopélvico a partir de estudios anatómicos y de ganglios linfáticos centinela (8).

Los cánceres de endometrio se han clasificado tradicionalmente en una de las siguientes dos categorías (3):

Los tipos 1 (carcinoma endometrioide de grado 1 y 2) son los endometriales más comunes y dentro de todos el más frecuente en incidencia. Pueden surgir de hiperplasia atípica compleja y están vinculados al exceso de estimulación de estrógenos y su pronóstico es relativamente bueno por la detección precoz de este.

Los tipos 2 son los tumores endometriales menos comunes. En este grupo, se encuentran los tumores endometrioide de grado 3, así como tumores de histología no endometrioide, todos ellos en su mayoría de alto riesgo se desarrollan a partir del endometrio atrófico y por ende, tiene alta relación con la edad avanzada. Los tumores tipo 2 son menos sensibles a las hormonas. Dado que se diagnostican en etapas posteriores, generalmente son más agresivos y tienen un peor pronóstico con respecto a el cáncer de endometrio tipo 1.

Los cánceres tipo 2 dentro de este grupo, se considera al carcinoma indiferenciado, carcinoma seroso papilar, carcinoma de células claras y el carcinoma endometrioide grado 3. Estos cánceres son llamados pobremente diferenciados o de alto grado (3).

La cirugía es la base del tratamiento para el cáncer de endometrio, dentro de las técnicas es necesario mencionar que la histerectomía (con o sin salpingooforectomía) permite la recuperación del tumor y puede ser útil para adaptar tratamientos adyuvantes. El rol de la estadificación retroperitoneal todavía se debate. Sin embargo, se sabe que cumple un rol fundamental en establecer un estadiaje correcto, permite determinar tratamientos adyuvantes posteriores y además es primordial para determinar el pronóstico de la enfermedad. En 1988, la Internacional Federación de Ginecología y Obstetricia (FIGO) introdujo el concepto de estadificación quirúrgica para el cáncer de endometrio (28). En 2005, el Colegio Americano de Obstetricia- médicos y

ginecólogos (ACOG) recomendaron la estadificación quirúrgica como parte importante del manejo de esta patología.

En 2015, el último boletín de práctica publicado por el comité ACOG en asociación con la Society of Gyne-oncología (SGO) recomendó la importancia de la estadificación retroperitoneal, informando que “el manejo inicial del endometrio debe incluir estadificación quirúrgica integral” (8). Se considera que la estatización retroperitoneal sigue siendo hoy en día controvertida sin embargo la estatización nodal cumple un papel pronóstico que permite adoptar terapias adyuvantes

Mapeo de ganglio centinela

Ensayos controlados aleatorios no pudieron demostrar el papel terapéutico de la linfadenectomía en cáncer de endometrio. Los resultados acumulativos de estos ensayos mostraron que la ejecución de linfadenectomía aumenta el riesgo de desarrollar morbilidad postoperatoria (incluidos linfoceles, linfedema y linforragia) sin impactos significativos en resultados oncológicos, esto fundamentalmente en pacientes con obesidad mórbida y sobrepeso. En los últimos años, en consideración al éxito de la biopsia de ganglio centinela en otras patologías oncológicas como el cáncer de pene, vulva y mama, es que varias publicaciones mostraron que el mapeo del ganglio centinela es un método efectivo que podría aplicarse en el cáncer de endometrio en etapa temprana donde no haya evidencia de enfermedad ganglionar macroscópica (estadios tempranos) (12).

Esto puede evitar la realización de una linfadenectomía clásica. Las pautas más recientes publicadas por el *National Comprehensive Cancer Network NCCN* introducido, con evidencia de nivel IIB (25,26), reconoce bordear el concepto de mapeo de nodos centinela, afirmando que se está evaluando el papel del ganglio centinela en el carcinoma endometrial. El mapeo del ganglio centinela se puede considerar para la estadificación quirúrgica y así evaluar el grado de compromiso metastásico ganglionar en enfermedad confinada al útero.

Hasta la fecha, existen varias experiencias retrospectivas que subrayan que el mapeo de ganglios centinela supera los resultados oncológicos de la linfadenectomía clásica, minimizando la morbilidad relacionada con la cirugía; sin embargo, en los últimos años se han publicado estudios de orden prospectivo que demuestran el beneficio de este procedimiento en enfermedad confinada al útero (estadio clínico I de riesgo bajo e intermedio); por tanto, ya se toma como alternativa según directrices como de la Sociedad Europea de Ginecología Oncológica. Igualmente, ya se han realizado estudios también donde ya se evalúa su utilización en enfermedad de alto riesgo (estudio SHREC) que, dentro de sus resultados, demuestra que la sensibilidad, especificidad y valor predictivo negativo son bastante buenos (15).

Además, la ultra sensibilidad patológica de los ganglios centinela da como resultado una identificación más certera y precisa de la enfermedad linfática en comparación a linfadenectomía estándar. De hecho, la adopción de mapeo de ganglio centinela permite identificar enfermedad de bajo volumen, es decir, micro metástasis y células tumorales aisladas no detectable mediante linfadenectomía convencional lo que podría demostrar que es mucho mejor que este (6). Las complicaciones relacionadas con la detección de la enfermedad de bajo volumen en cáncer de endometrio, aún se estudian y realmente al momento es un tema que genera controversia (14).

La linfadenectomía representa el proceso de estadificación más importante durante el manejo del cáncer de endometrio. Estos resultados ayudan a identificar la difusión extrauterina, lo que permite adaptar tratamientos adyuvantes apropiados. Sin embargo, al considerar la ultra estadificación patológica con la creciente adopción de la técnica del ganglio centinela, el número de ganglios evaluados en el examen patológico disminuye dramáticamente. La evaluación de menos nodos y la creciente importancia de una evaluación más precisa con este método, sirve para excluir resultados negativos falsos y así realizar un diagnóstico más adecuado (12).

En el caso de la ultra estratificación, esta se realiza cortando dos secciones adyacentes de 5 μm en cada uno de los dos niveles, separados por 50 μm , de cada bloque de parafina que carece de carcinoma metastásico. En cada nivel, una lámina está manchada con H&E y con IHC usando la anti-citoqueratina AE1: AE3. Este tipo de extensión permite identificar enfermedades de bajo volumen las cuales no son detectables por con examen de H&E convencional (4). El mapeo del ganglio centinela lleva el diagnóstico de enfermedad de bajo volumen micro metástasis y células tumorales aisladas (12).

Con la adopción del mapeo de nodos centinela, la detección de enfermedad de bajo volumen, representa una ocurrencia común. Los estudios prospectivos muestran que la enfermedad de bajo volumen representa el 30% de los ganglios positivos en pacientes con cáncer de endometrio temprano limitado al útero. El papel de la enfermedad de bajo volumen es particularmente importante para los pacientes afectados por cáncer de endometrio, en el que generalmente, se omiten los tratamientos adyuvantes. Además, la micrometástasis y las células tumorales aisladas tienen más probabilidades de ser diagnosticadas en el grupo de bajo riesgo que en el de alto riesgo. Los pacientes con enfermedad de bajo volumen sometidos a tratamiento adyuvante parecen experimentar resultados oncológicos a largo plazo similares a los pacientes con ganglios negativos (10).

Aunque la evidencia prospectiva es esencial para evaluar el papel de la micrometástasis y las células tumorales aisladas, la evidencia actual parece apoyar el uso de tratamientos adyuvantes para pacientes en los que se detectan micrometástasis; mientras, parece que la elección de tener tratamientos adyuvantes en pacientes con células tumorales aisladas podría adaptarse solo a factores uterinos. Se necesitan más datos para aclarar estos puntos. Además, el perfil molecular y genético sería útil para mejorar el conocimiento e identificar las modalidades de tratamiento apropiadas para el cáncer de endometrio diagnosticado con enfermedad de bajo volumen (13).

Las complicaciones en los pacientes sometidos a cirugía con linfadenectomía estándar son fundamentalmente la linfedema secundaria al procedimiento en

sí; además, se pueden describir trastornos neurológicos como parestesias, sección ureteral e injuria vascular (13).

Las complicaciones en los pacientes sometidos a cirugía con mapeo de ganglio centinela son fundamentalmente por la injuria neurovascular durante el acto operatorio (9).

Si se considera que los pacientes con cáncer de endometrio de bajo riesgo tienen menor probabilidad (1%), que los de riesgo intermedio y alto (11% hasta 27% respectivamente), de tener metástasis ganglionar (según algoritmo establecido por la clínica Mayo), y que existen estudios de corte prospectivo, como el FIRES y el SHREC, que establecen que el mapeo con Ganglio Centinela puede alcanzar Sensibilidad y Valor Predictivo Negativo altos (de 96,2 y 98% y de 99,6 y 99,5% respectivamente) en pacientes de Riesgo Intermedio y Alto, se podría deducir que se disminuiría la linfadenectomía estándar en este grupo de pacientes, disminuyendo la morbilidad a corto plazo, sin afectar la sobrevida y las tasas de recurrencia de la enfermedad a largo plazo (15).

2.3 Definición de términos básicos

Ganglio centinela: Se define como el primer ganglio de una cadena linfática que drena un territorio tisular determinado, de manera que, antes de proseguir su camino por la cadena. Toda la linfa proveniente de dicho territorio debe pasar primero por el ganglio centinela (12).

Ganglios pélvicos: Ganglios situados en la cavidad pélvica (13).

Ganglios paraaórticos: Abarcan de 40 a 50 ganglios linfáticos, los cuales van alrededor de la aorta abdominal y drenan la linfa de los miembros inferiores, de la pelvis y de las vísceras abdominales, de acuerdo con su disposición alrededor de la aorta, estos se dividen en grupos preaórticos, grupos retroaórticos y grupos latero-aórticos derechos e izquierdos (13).

Linfadenectomía pélvica y paraaórtica: Cirugía para extraer los ganglios linfáticos de la pelvis y región paraaórtica para examinarlos al microscopio y determinar si hay cáncer. (17)

Laparoscopia: Es un procedimiento que permite visualizar los órganos de la zona pélvica y abdominal, mediante la introducción de un endoscopio (un tubo flexible que contiene una luz y una cámara de video) a través de una pequeña incisión en la pared abdominal (11).

Mapeo con ganglio centinela: Procedimiento en el cual se usan colorantes o sustancias radiactivas para identificar el primer ganglio linfático a donde es posible que el cáncer se disemine inicialmente (3)

Linfadenectomía estándar: Procedimiento que consiste en la resección de adenopatías de la fosa obturatriz y de la región pélvica iliaca (12).

CAPÍTULO III: HIPÓTESIS Y VARIABLES

3.1 Formulación de la hipótesis

Hipótesis alterna

El uso de mapeo con ganglio centinela es igual o más efectivo a la linfadenectomía estándar en cáncer de endometrio en Estadio Clínico I en el Instituto de Enfermedades Neoplásicas en el periodo 2019 – 2021.

Hipótesis nula

El uso de mapeo con ganglio centinela es menos efectiva a la linfadenectomía estándar en cáncer de endometrio en Estadio Clínico I en el Instituto de Enfermedades Neoplásicas en el periodo 2019 – 2021.

3.2 Variables y su definición operacional

Variable	Definición	Tipo por su Naturaleza	Indicador	Escala de Medición	Categoría y sus Valores	Modo de verificación
Edad	Tiempo de vida desde su nacimiento	Cuantitativa	Años	De razón	Número de años	Historia Clínica
Estadio de Cáncer de Endometrio	Estadificación del cáncer acorde a la infiltración del cuerpo uterino	Cualitativa	Avance del cáncer en el órgano	Ordinal	IA: Menos del 50% infiltración IB: Mas del 50% de infiltración	Anatomía Patológica
Nivel de Riesgo del Cáncer de Endometrio	Clasificación por riesgo	Cualitativa	Riesgo de Cáncer	Ordinal	Riesgo Bajo Riesgo Intermedio Riesgo Alto	Anatomía Patológica
Tipo de manejo ganglionar	Opción de manejo ganglionar en Cáncer	Cualitativa	Especificar tipo de abordaje	Nominal	Ganglio centinela Linfadenectomía estándar	Historia Clínica
Enfermedad de bajo volumen	Presencia de enfermedad de bajo volumen	Cualitativa	Tejido ganglionar ultra estratificado comprometido	Nominal	SI NO	Historia Clínica

Ganglios Positivos	Compromiso de los ganglios linfáticos por el cáncer	Cualitativa	Tejido ganglionar comprometido	Nominal	SI NO	Historia Clínica
TEM de Abdomen y Pelvis Pre Quirúrgica	Presencia de enfermedad ganglionar	Cualitativa	Presencia de adenopatías según imágenes	Nominal	SI NO	Historia Clínica
TEM de Abdomen y Pelvis Post Quirúrgica	Presencia de enfermedad ganglionar	Cualitativa	Presencia de adenopatías según imágenes	Nominal	SI NO	Historia Clínica
Estancia Hospitalaria	Tiempo de estancia hospitalaria post operatoria	Cuantitativa	Tiempo	De intervalo	Número de días de hospitalización	Historia Clínica
Tiempo operatorio	Establecer tiempo operatorio	Cuantitativa	Tiempo	De razón	Número de horas	Historia Clínica
Complicaciones	Presencia de complicaciones post operatorias	Cualitativa	Especificar tipo de complicación	Nominal	Sangrado Linfedema Ninguna	Historia Clínica
Sobrevida global	Tiempo de vida desde el diagnóstico hasta la muerte por cualquier causa	Cuantitativo	Tiempo	De Razón	Número de años	Historia Clínica
Sobrevida libre de progresión	Tiempo libre de enfermedad desde el inicio de tratamiento hasta la progresión	Cuantitativo	Tiempo	De Razón	Número de años	Historia Clínica
Presencia de recurrencia de cáncer	Lesión neoformativa luego de 6 meses post tratamiento	Cualitativa	Estudios por Imagen	Nominal	Si No	Estudio de Imagen

CAPITULO IV: METODOLOGÍA

4.1 Tipos y diseño

El presente estudio cuantitativo es observacional, analítico, retrospectivo y transversal.

4.2 Diseño muestral

Población universo

Estará constituida los pacientes que presentaron cáncer de endometrio en Estadio Clínico I en el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas entre los años 2019-2021

Población de estudio.

La población de estudio está constituida por los pacientes con cáncer de endometrio de estadio clínico I tratados con mapeo de ganglio centinela o linfadenectomía clásica en el Instituto de Enfermedades Neoplásicas entre los años 2019-2021

Criterios de elegibilidad

Criterios de inclusión:

Pacientes con Cáncer de Endometrio limitado al Útero que estén comprendidos en el estadio clínico I (Según FIGO 2018) diagnosticados con estudios de imagen y biopsia endometrial (de cualquier histología) ya sean de bajo, intermedio o alto riesgo, a los cuales se les realizó el tratamiento establecido de Histerectomía Total, Salpingooforectomía Bilateral y manejo ganglionar, ya sea con Linfadenectomía Estándar o Biopsia de Ganglio centinela en el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas durante el periodo 2019-2021.

Criterios de exclusión:

Pacientes que hayan tenido contraindicación quirúrgica y anestesiológica para abordaje laparoscópico o linfadenectomía (comorbilidades como linfedema previa, enfermedad hepática, uso de tratamiento antitrombótico y/o ECOG 3 en adelante), que hayan sido catalogados como cáncer de endometrio locamente avanzado y/o metastásico o que hayan cursado con gestación.

Tamaño de la muestra

Es el total de pacientes con cáncer de endometrio de estadio clínico I tratados con mapeo de ganglio centinela y/o linfadenectomía clásica en el Instituto de Enfermedades Neoplásicas entre los años 2019-2021 (censal).

Muestreo o selección de la muestra

Es no probabilístico, de tipo censal, por lo que no se requiere cálculo de una muestra

4.3 Técnicas y procedimientos de recolección de datos

La técnica que se utilizará en el presente estudio será el registro de datos y la fuente de datos serán las historias clínicas.

Instrumento de recolección y medición de variables

El instrumento para utilizar es una ficha de recolección de datos elaborada por el investigador que contiene todos los indicadores de acuerdo con la operacionalización de variables.

4.4 Procesamiento y análisis de datos

Una vez obtenidos los datos serán codificados. Se utilizará el programa estadístico SPSS v20.

Se realizará un análisis descriptivo a través de frecuencias y porcentajes para el caso de variables cualitativas, con sus intervalos de confianza al 95% y medidas de resumen como promedio, para las variables cuantitativas, con su desviación estándar.

Para evaluar la asociación entre variables categóricas se utilizará prueba de chi-cuadrado. Para las variables cuantitativas, si presentan distribución normal se utilizará la prueba de T Student o si presentan distribución no normal se usará la prueba de U de Mann Whitney. Para determinar la normalidad se utilizará la prueba de Kolmogorov-Smirnov.

Para determinar la efectividad del uso de mapeo con ganglio centinela comparado con la linfadenectomía estándar en cáncer de endometrio en Estadio Clínico I, se empleará la menor recurrencia del cáncer, la mayor sobrevida global y la mayor sobrevida libre de progresión. La seguridad del procedimiento será medida por la menor presencia de complicaciones. Un modelo de regresión logística se usará para el análisis multivariado que comparará y determinará la efectividad y seguridad de ambos procedimientos terapéuticos, el mismo que será ajustado por la edad de la paciente, estadio del cáncer, nivel de riesgo del cáncer, enfermedad de bajo volumen, estancia hospitalaria y tiempo operatorio. Se calcularán los odds ratio, con sus intervalos de confianza al 95%, con un nivel de significancia de 5%.

El análisis de supervivencia para Sobrevida Global y Sobrevida Libre de Progresión se realizarán mediante el método Kaplan-Meier. La comparación entre curvas de supervivencia se hará mediante la prueba de rango logarítmico.

4.5 Aspectos éticos

Dentro de las consideraciones éticas se tomará en cuenta la autorización del Director del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas y del jefe del Departamento de Ginecología Oncológica.

Asimismo, es necesario tratar de integrar los cuatro principios bioéticos:

Principio de Justicia: Se acepta la participación de los pacientes en estudio sin discriminar su condición social, raza, credo y sexo.

Principio de Beneficencia: Se beneficia la institución, a los pacientes sujetos al estudio y al público en general.

Principio de No Maleficencia: La participación en el estudio no causa ningún daño ni riesgo alguno a los pacientes que participan en el estudio.

Principio de Autonomía: No se merma dicho principio ya que los datos de los pacientes serán anónimos y se obtendrán de la revisión de las historias clínicas.

CRONOGRAMA

FASES	2021- 2022										
	NOV	DIC	ENE	FEB	MAR	ABR	MAY	JUN	JUL	AGO	SET
Redacción final del proyecto de investigación	X										
Aprobación del proyecto de investigación		X									
Recolección de datos			X	X	X	X	X	X	X		
Procesamiento y análisis de datos										X	
Elaboración del informe final										X	
Corrección del trabajo de investigación										X	
Aprobación del trabajo de investigación											X
Publicación del artículo científico											X

PRESUPUESTO

Concepto	Monto estimado (soles)
Material de escritorio	200.00
Soporte especializado	500.00
Empastado de la tesis	300.00
Transcripción	500.00
Impresiones	500.00
Logística	300.00
Refrigerio y movilidad	500.00
Total	2800.00

FUENTES DE INFORMACIÓN

1. Sociedad Americana contra el Cáncer. Datos y Estadísticas sobre el Cáncer entre los Hispanos/Latinos 2018-2020 [Internet]. Atlanta, Georgia; 2020. Disponible en: <https://www.cancer.org/content/dam/cancer-org/research/cancer-facts-and-statistics/cancer-facts-and-figures-for-hispanics-and-latinos/cancer-facts-and-figures-for-hispanics-and-latinos-2018-2020-spanish.pdf>.
2. SEOM: Sociedad Española de Oncología Médica. Cáncer de endometrio-útero 2019 [Internet]. España; 03 de febrero del 2020. Disponible en: <https://seom.org/info-sobre-el-cancer/endometrio>.
3. DIRECCIÓN DE CONTROL DEL CÁNCER DEPARTAMENTO DE PROMOCIÓN DE LA SALUD, PREVENCIÓN Y CONTROL NACIONAL DEL CÁNCER. Manual en Salud Prevención del Cáncer [Internet]. Perú; 2018. Disponible en: https://portal.inen.sld.pe/wp-content/uploads/2019/10/MANUAL-PREVENCION-CANCER_final-16.01.19.pdf.
4. Mariani A, Dowdy SC, Cliby WA, Gostout BS, Jones MB, Wilson TO, et al. Prospective assessment of lymphatic dissemination in endometrial cancer: A paradigm shift in surgical staging. *Gynecologic Oncology*. 2008 Apr;109(1):11–8.
5. National Comprehensive Cancer Network. Guías de tratamiento en Cáncer Uterino. EE. UU.; 2020 Disponible en: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/uterine.pdf.
6. Barlin JN, Khoury-Collado F, Kim CH, Leitao MM, Chi DS, Sonoda Y, et al. The importance of applying a sentinel lymph node mapping algorithm in endometrial cancer staging: beyond removal of blue nodes. *Gynecologic Oncology*. 2012 Jun 1;125(3):531–5.
7. Raimond E, Ballester M, Hudry D, Bendifallah S, Daraï E, Graesslin O, et al. Impact of sentinel lymph node biopsy on the therapeutic management of early-stage endometrial cancer: Results of a retrospective multicenter study. *Gynecologic Oncology*. 2014 Jun 1;133(3):506–11.
8. Bodurtha Smith AJ, Fader AN, Tanner EJ. Sentinel lymph node assessment in endometrial cancer: a systematic review and meta-analysis. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 2017 May;216(5):459-476.e10.
9. Sinno AK, Peijnenburg E, Fader AN, Temkin SM, Stone R, Levinson K, et al. Reducing overtreatment: A comparison of lymph node assessment strategies for endometrial cancer. *Gynecologic Oncology*, 2016 Nov 1;143(2):281–6.

10. Tanner E, Puechl A, Levinson K, Havrilesky LJ, Sinno A, Secord AA, et al. Use of a novel sentinel lymph node mapping algorithm reduces the need for pelvic lymphadenectomy in low-grade endometrial cancer. *Gynecologic Oncology*. 2017 Dec 1;147(3):535–40.
11. Papadia A, Gasparri ML, Buda A, Mueller MD. Sentinel lymph node mapping in endometrial cancer: comparison of fluorescence dye with traditional radiocolloid and blue. *Journal of Cancer Research and Clinical Oncology*. 2017 Oct 1;143(10):2039–48.
12. Rossi EC, Kowalski LD, Scalici J, Cantrell L, Schuler K, Hanna RK, et al. A comparison of sentinel lymph node biopsy to lymphadenectomy for endometrial cancer staging (FIRES trial): a multicentre, prospective, cohort study. *The Lancet Oncology*. 2017 Mar;18(3):384–92.
13. Schlappe BA, Weaver AL, Ducie JA, Eriksson AGZ, Dowdy SC, Cliby WA, et al. Multicenter study comparing oncologic outcomes between two nodal assessment methods in patients with deeply invasive endometrioid endometrial carcinoma: A sentinel lymph node algorithm versus a comprehensive pelvic and paraaortic lymphadenectomy. *Gynecologic Oncology* . 2018 Nov 1;151(2):235–42.
14. Bogani G, Ditto A, Signorelli M, Chiappa V, Martinelli F, Raspagliesi F. Sentinel Node Mapping in Endometrial Cancer. *Journal of Investigative Surgery*. 2019 Dec 18;34(6):677–8
15. Persson J, Salehi S, Bollino M, Lönnerfors C, Falconer H, Geppert B. Pelvic Sentinel lymph node detection in High-Risk Endometrial Cancer (SHREC-trial)-the final step towards a paradigm shift in surgical staging. *European Journal of Cancer (Oxford, England: 1990)*. 2019 Jul 1;116:77–85.
16. Ji Q, Wang X, Jiang J, Chen L. Sentinel lymph node mapping in high-risk endometrial cancer: a systematic review and meta-analysis. *Gland Surgery*. 2020 Dec;9(6):2091–105
17. Bellaminutti S, Bonollo M, Gasparri ML, Clivio L, Migliora P, Mazzucchelli L, et al. Sentinel lymph node intraoperative analysis in endometrial cancer. *Journal of Cancer Research and Clinical Oncology*. 2020 Dec 1;146(12):3199–205.
18. Accorsi GS, Paiva LL, Schmidt R, Vieira M, Reis R, Andrade C. Sentinel Lymph Node Mapping vs Systematic Lymphadenectomy for Endometrial Cancer: Surgical Morbidity and Lymphatic Complications. *Journal of Minimally Invasive Gynecology*. 2020 May 1;27(4):938-945.e2.

19. Taşkın S, Altın D, Vatansever D, Tokgozoglu N, Karabük E, Turan H, et al. Sentinel lymph node biopsy in early stage endometrial cancer: a Turkish gynecologic oncology group study (TRSGO-SLN-001). *International Journal of Gynecological Cancer: Official Journal of the International Gynecological Cancer Society*. 2020 Mar 1;30(3):299–304.
20. Stämpfli CAL, Papadia A, Mueller MD. From systematic lymphadenectomy to sentinel lymph node mapping: a review on transitions and current practices in endometrial cancer staging. *Chinese Clinical Oncology*. 2021 Apr 1;10(2):22.
21. Taran FA, Jung L, Waldschmidt J, Huwer SI, Juhasz-Böss I. Status of Sentinel Lymph Node Biopsy in Endometrial Cancer. *Geburtshilfe und Frauenheilkunde*. 2021 May;81(05):562–73.
22. Wang Q, Wang B, Wang L, Xue Y, Shan W, Luo X, et al. The efficiency of a combined injection technique for sentinel lymph node mapping in intermediate-high-risk endometrial cancer. *Journal of Surgical Oncology [Internet]*. 2021 Dec 1;124(8):1551–60.
23. Bizzarri N, Restaino S, Gueli Alletti S, Monterossi G, Gioè A, La Fera E, et al. Sentinel lymph node detection in endometrial cancer with indocyanine green: laparoscopic versus robotic approach. *Facts, Views and Vision in ObGyn*. 2021 Mar 31;13(1):15–25.
24. Cianci S, Rosati A, Vargiu V, Capozzi VA, Sozzi G, Gioè A, et al. Sentinel Lymph Node in Aged Endometrial Cancer Patients “The SAGE Study”: A Multicenter Experience. *Frontiers in Oncology*. 2021;11:737096.
25. Pijnenborg JMA, Reijnen C, Vergeldt TFM, Zusterzeel PLM. Optimizing the treatment algorithm for sentinel lymph node mapping in endometrial cancer. *Seminars in Oncology [Internet]*. 2020 Apr 1 [cited 2022 Apr 3];47(2):138–43.
26. Koh W-J, Abu-Rustum NR, Bean S, Bradley K, Campos SM, Cho KR, et al. Uterine Neoplasms, Version 1.2018, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network [Internet]*. 2018 Feb 1 [cited 2020 Nov 17];16(2):170–99.
27. Sociedad Americana de Cancerología. Datos y estadísticas sobre el cáncer entre los Hispanos/Latinos [Internet]. EEUU, 2022. Disponible en: <https://www.cancer.org/es/investigacion/datos-y-estadisticas-sobre-el-cancer-entre-los-hispanos.htm>
28. Colombo N, Preti E, Landoni F, Carinelli S, Colombo A, Marini C, et al. Endometrial cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*. 2013 Oct;24:vi33–8 .

29. DeVita VT, Lawrence TS, Rosenberg SA. DeVita, Hellman, and Rosenberg's cancer: Principles & practice of oncology: Tenth edition. DeVita, Hellman, and Rosenberg's Cancer: Principles & Practice of Oncology: Tenth Edition [Internet]. 2015 Jan 7;1–2280.
30. Win AK, Reece JC, Ryan S. Family History and Risk of Endometrial Cancer. *Obstetrics & Gynecology*. 2015 Jan;125(1):89–98
31. Furness S, Roberts H, Marjoribanks J, Lethaby A, Hickey M, Farquhar C. Hormone therapy in postmenopausal women and risk of endometrial hyperplasia. *The Cochrane Database of Systematic Reviews* [Internet]. 2009 Apr 15 [cited 2022 Apr 12];(2):CD000402. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19370558/>.
32. Felix AS, Weissfeld JL, Stone RA, Bowser R, Chivukula M, Edwards RP, et al. Factors associated with Type I and Type II endometrial cancer. *Cancer Causes & Control*. 2010 Jul 14;21(11):1851–6
33. Amant F, Moerman P, Neven P, Timmerman D, Van Limbergen E, Vergote I. Endometrial cancer. *The Lancet* [Internet]. 2005 Aug 1;366(9484):491–505. Available from: [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(05\)67063-8/references](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(05)67063-8/references)
34. Brinton LA, Berman ML, Mortel R, Twiggs LB, Barrett RJ, Wilbanks GD, et al. Reproductive, menstrual, and medical risk factors for endometrial cancer: Results from a case-control study. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 1992 Nov;167(5):1317–25
35. Riggs BL, Hartmann LC. Selective Estrogen-Receptor Modulators — Mechanisms of Action and Application to Clinical Practice. Wood AJJ, editor. *New England Journal of Medicine* [Internet]. 2003 Feb 13 [cited 2019 Dec 5];348(7):618–29. Available from: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMra022219>

ANEXOS

1. Matriz de consistencia.

Pregunta de Investigación	Objetivos	Hipótesis	Tipo y diseño de estudio	Población de estudio y procesamiento de datos	Instrumento de recolección
<p>¿Cuál es la efectividad del uso de mapeo con ganglio centinela en comparación con la linfadenectomía estándar en cáncer de endometrio en estadio clínico I en el Instituto de Enfermedades Neoplásicas en el periodo 2019-2021?</p>	<p>OBJETIVO GENERAL</p> <p>Determinar la efectividad del uso de mapeo con ganglio centinela en comparación con la linfadenectomía estándar en cáncer de endometrio en Estadio Clínico I en el Instituto de Enfermedades Neoplásicas en el periodo 2019 – 2021.</p> <p>OBJETIVOS ESPECIFICOS</p> <p>Describir a los pacientes sometidos a cirugía con linfadenectomía estándar y con uso de ganglio centinela en cáncer de endometrio en Estadio Clínico I en el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas en el periodo 2019-2021.</p> <p>Determinar las complicaciones en los pacientes sometidos a cirugía con uso de ganglio centinela y con linfadenectomía estándar en cáncer de endometrio en Estadio Clínico I en el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas en el periodo 2019-2021.</p> <p>Establecer la tasa de recurrencia local y ganglionar a los seis meses en pacientes sometidos a biopsia de ganglio centinela y linfadenectomía estándar en cirugía de cáncer de endometrio en Estadio Clínico I en el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas en el periodo 2019-2021.</p> <p>Determinar la tasa de sobrevida global y</p>	<p>Hipótesis alterna</p> <p>El uso de mapeo con ganglio centinela es igual o más efectivo a la linfadenectomía estándar en cáncer de endometrio en Estadio Clínico I en el Instituto de Enfermedades Neoplásicas en el periodo 2019 – 2021.</p> <p>Hipótesis nula</p> <p>El uso de mapeo con ganglio centinela es menos efectiva a la linfadenectomía estándar en cáncer de endometrio en Estadio Clínico I en el Instituto de Enfermedades Neoplásicas en el periodo 2019 – 2021.</p>	<p>cuantitativos observacional, analítico, retrospectivo y transversal.</p>	<p>Población:</p> <p>Está constituida por los pacientes con cáncer de endometrio de estadio clínico I tratados con mapeo de ganglio centinela o linfadenectomía clásica en el Instituto de Enfermedades Neoplásicas entre los años 2019-2021</p> <p>Procesamiento</p> <p>Una vez obtenidos los datos serán codificados.</p> <p>Se hará un análisis descriptivo con frecuencias y porcentajes, con sus IC 95% y promedios con su DE.</p> <p>Se usará Chi cuadrado para variables cualitativas y Prueba T de Student o U de Mann Whitney para variables cuantitativas, según la prueba de normalidad. La prueba de normalidad será la Kolmogorov-Smirnov.</p> <p>Análisis multivariado, con ajuste, con OR con sus IC 95% y significancia de 5%.</p> <p>Análisis de supervivencia por el método de Kaplan-Meier y su comparación por la</p>	<p>Historias clínicas</p> <p>Ficha de recolección de datos</p>

	<p>sobrevida libre de recurrencia, a los tres años en pacientes sometidos a biopsia de ganglio centinela y linfadenectomía estándar en cirugía de cáncer de endometrio en Estadio Clínico I en el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas en el periodo 2019-2021.</p> <p>Comparar la efectividad del uso de ganglio centinela comparado con la linfadenectomía estándar en cirugía de cáncer de endometrio en Estadio Clínico I en el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas en el periodo 2019-2021.</p>			<p>prueba de Rango Logarítmico.</p>	
--	---	--	--	-------------------------------------	--

2. Instrumento de recolección de datos

Ficha de recolección de datos

- Edad: _____ Fecha de Cirugía y manejo ganglionar: _____
- Grupo Histológico previo según Biopsia e Imágenes: _____
- Riesgo previo según Biopsia e Imágenes: _____
- Ganglios presentes en TEM AP previa a cirugía: SI: _____
No: _____
- Tipo de Manejo Ganglionar
Ganglio centinela: _____ Linfadenectomía Estándar: _____
- Enfermedad de bajo volumen: SI:____ NO:____
- Estancia Hospitalaria: Número de días: _____
- Tiempo de Cirugía: Número de horas _____
- Tipo de Complicación: _____
- TEM post cirugía (6 meses): Recurrencia ____ No recurrencia ____
- Recurrencia: SI () NO () Fecha: __/__/__
- Tiempo de vida desde el diagnóstico hasta la muerte por cualquier causa:

Número de años: _____
- Tiempo libre de enfermedad desde el inicio de tratamiento hasta la progresión:

Número de años: _____
- Observaciones: