

SENTOV

**Técnica de ganglio centinela en el
cáncer de ovario inicial**

(Estadio I-II)



VNIVERSITAT DE VALÈNCIA

FACULTAD DE MEDICINA
PROGRAMA DE DOCTORADO 3139 EN MEDICINA
Octubre 2020

TESIS DOCTORAL

VÍCTOR LAGO LEAL

VNIVERSITAT E VALÈNCIA



**FACULTAD DE MEDICINA Y CIRUGÍA
PROGRAMA DE DOCTORADO 3139 EN MEDICINA
DEPARTAMENTO DE PEDIATRÍA, OBSTETRICIA Y GINECOLOGÍA**

TESIS DOCTORAL

SENTOV: Técnica de ganglio centinela en el cáncer de Ovario inicial (Estadio I-II)

AUTOR:

VÍCTOR LAGO LEAL

Licenciado en Medicina y Cirugía

DIRECTOR:

Prof. SANTIAGO DOMINGO DEL POZO

Valencia, octubre 2020

Prof. Santiago Domingo Del Pozo, Doctor en Medicina y cirugía, Profesor asociado del Departamento de Pediatría, Obstetricia y Ginecología de la Universidad de Valencia y Jefe Clínico de Ginecología Oncológica del Hospital Universitario y Politécnico La Fe, certifica:

Que el trabajo de investigación titulado “SENTOV: Técnica del ganglio centinela en el cáncer de Ovario inicial (Estadio I-II)” ha sido realizada íntegramente por D. VÍCTOR LAGO LEAL, estudiante del Programa de Doctorado 3139 Medicina (RD99/2011) de la Universidad de Valencia, bajo mi dirección. Dicha memoria está concluida y reúne todos los requisitos necesarios para su presentación y defensa como TESIS DOCTORAL ante un tribunal.

Y para que conste a los efectos oportunos firmo la presente certificación en Valencia, a 1 de junio de 2020

Fdo.:  Santiago Domingo
El Director

**ESCUELA DOCTORAL
UNIVERSIDAD DE VALENCIA**

“... y por fin he encontrado el camino que ha de guiar mis pasos...”

Para mi mujer, Sara, pues eres la luz que guía mi vida.

A mi mentor, Santi Domingo, por enseñarme con el corazón a curar al prójimo, pues contigo y gracias a ti he encontrado mi sitio en el mundo.

A mis padres, pues gracias a vosotros soy quien soy y solo con vuestra ayuda he podido cumplir mis sueños.

Por último, a todas mis pacientes, pasadas y futuras, por hacerme crecer como persona y como médico, espero con mis actos ayudaros a ser felices.

1. Resumen	
1.1 Introducción.....	9
1.2 Justificación de la investigación.....	9
1.3 Ganglio centinela en cáncer de ovario.....	10
1.4 Material y métodos.....	12
1.5 Resultados.....	18
1.6 Conclusión	20
2. Introducción	
2.1 Epidemiología.....	22
2.2 Masas anexiales: Pruebas de imagen y laboratorio.....	24
2.3 Etiopatogenia y clasificación histológica del cáncer de ovario.....	27
2.4 Sistema de estadificación.....	33
3. Tratamiento quirúrgico del estadio inicial	
3.1 Vías de diseminación.....	35
3.2 Estadificación quirúrgica.....	36
3.3 Linfadenectomía.....	37
3.4 Otros procedimientos.....	38
3.5 Supra-estadificación.....	38
4. Técnica de ganglio centinela en estadio aparentemente inicial	
4.1 Introducción.....	40
4.2 Justificación de la investigación.....	40
4.3 GC en Cáncer de ovario.....	40
4.4 Trazadores.....	42
4.5 Sitios de punción.....	43
4.6 Sistemas de detección.....	43
5. Material y métodos	
5.1 Plan de investigación.....	44
5.2 Objetivos.....	44
5.3 Diseño del estudio.....	45
5.4 Criterios de inclusión/exclusión.....	45
5.5 Procedimientos del estudio.....	46
5.6 Evaluaciones.....	54
5.7 Notificación de acontecimientos adversos.....	56
5.8 Análisis estadístico.....	62

6. Resultados	
6.1 Estudio piloto.....	64
6.2 Ensayo clínico.....	70
7. Discusión	77
8. Bibliografía	83
9. Anexos	
9.1 Aprobación comité de ética, HIP y CI.....	91
9.2 Compendio de publicaciones.....	105

Listado de abreviaturas

^{99m}Tc: Tecnecio-molibdeno-99

AA: Acontecimiento adverso

AAG: Acontecimiento adverso grave

ADN: Ácido desoxirribonucleico

BRCA: BReast CAncer gene

Ca 125: Antígeno carbohidratado 125

CH40: Partículas de carbón activado

CI: Consentimiento informado

CRD: Cuaderno de recogida de datos

DE: Desviación estándar

EOC: Cáncer epitelial de ovario

FIGO: Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia

GC: Ganglio centinela

HE4: Proteína epididimal humana 4

HIP: Hoja de información al paciente

ICG: Verde Indocianina

IMC: Índice de Masa Corporal

QICs: Quistes de inclusión cortical

OMS: Organización Mundial de la Salud

OSE: Epitelio de la superficie ovárica

RA: Reacción adversa

RIQ: Rango intercuartílico

RMN: Resonancia magnética nuclear

ROMA: Risk Ovarian Malignancy Algorithm

SEE-FIM: Sectioning and Extensively Examing the FIMbriated end

SENTOV: SENTinel lymph Node Technique in early OVarian cancer

SPECT: Tomografía computarizada de emisión monofotónica o photon emission computed tomography

STIC: Serous tubal intraepithelial carcinoma

SUSAR: Reacción adversa grave inesperada sospechada

TAC: Tomografía Axial Computerizada

VPN: Valor predictivo negativo

1. Resumen

1.1 Introducción

El cáncer de ovario es una enfermedad compleja, cuyo tratamiento precisa la participación de diferentes especialistas para ofrecer a las pacientes la mejor alternativa terapéutica disponible. Respecto al estadio inicial, la etapa primera del tratamiento sigue siendo la cirugía, incluyendo entre otras técnicas la disección retroperitoneal (linfadenectomía pélvica y para-aórtica). Recientemente se ha demostrado que esta técnica no supone un beneficio en supervivencia en cáncer de ovario avanzado. Sin embargo, en etapas iniciales su impacto en la supervivencia está aún por demostrar. En la presente tesis, describimos y planteamos una alternativa quirúrgica al procedimiento clásico de linfadenectomía en cáncer de ovario inicial como es la técnica del ganglio centinela.

En las últimas 2 décadas la técnica de ganglio centinela ha sido introducido en el manejo quirúrgico de tumores ginecológicos (Cáncer de cérvix, endometrio) con buenos resultado, estando a medio camino la estandarización de su uso como reemplazo de la linfadenectomía para la estadificación ganglionar. En otros tumores como la mama y la vulva su uso e indicación está plenamente validado e introducido en la práctica clínica habitual.

Sin embargo, en el cáncer de ovario en estadio aparentemente inicial la técnica del ganglio centinela no ha sido estudiada de forma adecuada. En conjunto, se trata de estudios muy heterogéneos con poca muestra de pacientes, incluyendo gran variedad de fármacos utilizados (Azul isosulfán, Radiofármaco, verde indocianina) y distintos lugares de punción.

1.2 Justificación de la investigación

El cáncer de ovario en estadio aparentemente inicial supone el caso ideal de aplicación, dada la baja incidencia de metástasis ganglionares, la comorbilidad que asocia el procedimiento y la necesidad por otra parte de no perder la posibilidad de supra-estadificación. Así mismo, las técnicas de imagen no han demostrado proporcionar una información precisa sobre la enfermedad retroperitoneal.

1.3 Ganglio centinela en cáncer de ovario

La experiencia de la técnica de ganglio centinela es limitada. En el año 2017, previo a la realización de los estudios realizados en el contexto de esta tesis, solo existían 5 estudios publicados al respecto. Destacar que la mayoría de ellos incluían pacientes que no presentaban cáncer de ovario, teniendo muchos de los pacientes incluidos tumores de ovario benignos/borderline (n 53) u otro tipo de neoplasias ginecológicas (13 cáncer de endometrio/cérvix; 1 metástasis de mama; 2 cáncer de ovario estadio avanzado). Entre los 5 estudios la técnica se realizó solo en 29 pacientes con cáncer de ovario de un total de 98 pacientes a los que se les realizó la técnica. Posteriormente al año 2017 se han publicado 3 estudios más, correspondiente a los resultados de nuestro estudio piloto (n 10), el ensayo clínico unicéntrico SENTOV (n 20) y los resultados preliminares del proyecto multicéntrico SELLY (n 31), todos ellos incluyendo únicamente pacientes con cáncer de ovario.

En cáncer de ovario aparentemente inicial, se dan básicamente 2 formas de presentación clínica:

1. Masas anexiales sospechosas de malignidad, a las cuales se propone cirugía con estudio intra-operatorio y en caso de que se confirme la malignidad de tumor, se procede a realizar cirugía de estadificación
2. Hallazgo anatomopatológico en la anatomía patológica diferida no esperado, realizándose en un segundo tiempo quirúrgico la cirugía de estadificación

Es por tanto que proponemos y estudiamos en los trabajos contenidos en esta tesis (estudio piloto, descripción de la técnica y ensayo clínico) la aplicación de la técnica de ganglio centinela en pacientes con diagnóstico confirmado de malignidad. De esta manera simplificamos la técnica (realizándose siempre una vez resecada la masa tumoral) y se evitaría exponer al paciente a la inyección innecesaria de trazadores (en caso inyección previa a estudio intra-operatorio y resultado de benignidad) situación que sin embargo sucede en el ensayo SELLY.

Trazadores

Se han usado distintos trazadores para la técnica de ganglio centinela: tecnecio 99 nanocoloide (^{99m}Tc), verde indocianina (ICG), tintas azules (azul de metileno, azul isosulfán y azul patente), y CH40 (compuesto químico formado por 10 mg de partículas de carbón de 20 mg de diámetro y 4 mg de pirolidona polivinilo K-30). El radiotrazador ^{99m}Tc es el más frecuentemente usado, precisando para su detección una gamma sonda intraoperatoria, probado la detección unos 15 minutos tras la inyección del mismo.

Respecto a este trazador, creemos que es el más fiable, pues al quedarse el ^{99m}Tc atrapado en el ganglio linfático por el tamaño molecular del nanocoloide permite la detección de ganglio de forma más independiente al momento de la inyección. Un abordaje interesante, si bien costoso, es la realización de una linfoscintigrafía, tras la cirugía para asegurar la resección completa de todos los posibles ganglios centinela.

Otros trazadores tipo tinta (azul e ICG), realizan una linfografía y no quedan retenidos dentro del ganglio linfático pues dado el tamaño molecular del compuesto escapan al sistema de retención valvular de los ganglios. Por tanto, la desventaja de su uso es que precisa de una visualización directa en todo momento de cómo transcurre la migración desde el punto de punción.

El ICG necesita a si mismo de una tecnología de emisión y visualización de luz infrarroja para su detección. Se trata de una partícula que emite fluorescencia ante la exposición a luz infrarroja. Respecto al uso de tintas azules o CH40, son recolectados por los ganglios linfáticos realizando una linfografía al igual que el ICG dado su tamaño molecular, la ventaja es que, a diferencia de este, no precisan de una tecnología específica para su detección. En la mayoría de estudios se empleó ^{99m}Tc exclusivamente o en combinación con los otros trazadores presentando el método dual una mejor tasa de detección (100%).

Sitio de punción

Se han probado diversos sitios de punción, principalmente la corteza ovárica, el meso-ovárico, y los ligamentos infundíbulo-pélvico y útero-ovárico. La combinación más

frecuente es la doble inyección en el ligamento infundíbulo-pélvico y útero-ovárico. La tasa de detección de los distintos puntos de punción es diferente siendo del 40-100% para la corteza ovárica, 94-100% para el meso-ovárico y del 67-100% para el ligamento infundíbulo-pélvico y el útero-ovárico.

Respecto a inyección en la corteza ovárica o en el meso-ovárico consideramos que no son oncológicamente seguros pues por la manipulación necesaria para la punción existe un riesgo de iatrogenia, respecto a la rotura del tumor, que hace este tipo de punción oncológicamente menos segura.

Sistemas de detección

Para la detección intraoperatoria de la radiación- γ emitida por el ^{99m}Tc comúnmente se utilizan gammasondas portátiles. Habitualmente se trata de una sonda gamma portátil o inalámbrica para la localización de nódulos linfáticos centinela, la misma proporciona información precisa en tiempo real al cirujano con respecto a la ubicación del GC. Cuantifica la radiación emitida, mostrando en una pantalla el valor cuantitativo de radiación detectada y guiando al cirujano con una señal acústica modulable cuya sensibilidad puede ser modulada para reducir el “ruido” de fondo. Existen tanto sondas para uso en cirugía abierta como laparoscópicas.

Para la visualización del ICG se utiliza una cámara de detección y software de procesamiento de luz infrarroja pues el ICG es una sustancia colorante fluorescente no radioactiva que emite una luz no visible al ojo humano con longitudes de onda en el espectro del infrarrojo cercano (NIR).

1.4 Material y métodos

Plan de investigación:

En 2017, a la luz de la evidencia publicada, diseñamos un plan de investigación sobre la técnica centinela en cáncer de ovario de la siguiente manera:

- Estudio piloto de la técnica.
- Reporte de la técnica laparoscópica y laparotómica.
- Ensayo clínico Fase II.

- Estudio de ultra-estadificación de pacientes de estudio piloto y ensayo clínico.

Tras la realización del estudio piloto, y a la luz de sus resultados llevamos a cabo el ensayo fase II sobre la técnica de ganglio centinela. Durante el mismo, describimos y publicamos como realizar la técnica mediante videos quirúrgicos. Conviene señalar que en el ensayo SENTOV se realizó un estudio simple de los ganglios centinelas obtenidos, que posteriormente se amplió realizando ultra-estadificación cuando se dispuso de los fondos económicos necesarios para ello. El proyecto fue financiado a través de tres vías distintas: mediante una campaña de micromecenazgo a través de la plataforma Precipita® perteneciente al ministerio de educación y ciencia del Gobierno de España; una beca de la Fundación de Investigación Sanitaria La Fe y por último mediante donaciones de particulares.

Objetivos:

- **Objetivo principal**

El objetivo principal es describir la factibilidad de la realización de la técnica de ganglio centinela en pacientes con cirugía por cáncer de ovario inicial inyectando el trazador en el muñón del ligamento infundíbulo-pélvico y útero-ovárico.

Momento de evaluación del Objetivo Principal: Intraoperatorio

- **Objetivo secundario**

Tasa de detección, localización anatómica de (los) ganglio(s) centinela(s), número de ganglios centinelas detectados.

Momento de evaluación del Objetivo Secundario: Intra-operatorio y tras estudio anatomopatológico

Diseño del estudio piloto y ensayo clínico:

Este es un estudio prospectivo, descriptivo, no aleatorizado para evaluar la seguridad de la técnica quirúrgica de ganglio centinela en pacientes con cáncer de ovario inicial y concordancia del resultado entre dos pruebas diagnósticas: ganglio centinela y linfadenectomía pélvica-para-aórtica.

Incluimos pacientes con diagnóstico de cáncer de ovario en estadio aparente I-II. Describimos la factibilidad de la realización de la técnica de ganglio centinela inyectando el trazador en el muñón del ligamento infundíbulo-pélvico y útero-ovárico. A todas las pacientes se les realizó cirugía de estadificación completa.

El estudio piloto finalizó tras la inclusión de 10 pacientes, mientras que el ensayo clínico terminó cuando reclutamos 20 pacientes. El tiempo estimado de inclusión fueron 10 meses para el estudio piloto y 18 meses para el ensayo. Toda la investigación se ha realizado en el Hospital Universitario y Politécnico La Fe, donde a las pacientes diana se les ha ofrecido la participación en el estudio.

Criterios de inclusión/exclusión:

Los descritos a continuación fueron los mismos para los pacientes del estudio piloto y para los del ensayo clínico.

Se evaluaron para inclusión 2 tipos de pacientes:

- Pacientes con diagnóstico de tumoración ovárica maligna en estudio diferido previo y que fueran propuestas para cirugía de estadificación.
- Pacientes con tumoración sospechosa de malignidad que fueran a ser sometidas a laparotomía exploradora y biopsia operatoria, y que en el caso de positividad de la misma se fuera a realizar cirugía de estadificación.

Los criterios de exclusión fueron:

- No obtención/ revocación del consentimiento informado.
- Resultado benigno en estudio extemporáneo
- Historia previa de cirugía vascular en aorta, cava o vasos pélvicos

- Linfadenectomía pélvica o paraaórtica previa
- Linfoma previo
- Tumor abdomino-pélvico previo
- Reacción alérgica previa al verde indocianina.
- Gestación/ Lactancia

Inyección radio fármaco + ICG

Se procedió tras la entrada en la cavidad abdominal (y confirmación de malignidad, si procede) a la administración de 2 inyecciones subperitoneales de 0.2 ml de suero salino con 37 mBq de ^{99m}Tc (Albu-res®, Pharmaceutical Nycomed Amersham, Bruanschweig, Germany), en el muñón del infundíbulo pélvico así como en el muñón del ligamento útero-ovárico (si no histerectomía previa) utilizándose una aguja de 27G. La inyección fue transparietal en caso del procedimiento fuera laparoscópico. De forma consecutiva, se inyectó 0.5 ml de ICG (PULSION Medical Systems SE, Feldkirchen, Germany) junto al coloide radioactivo. Se usó una concentración de 1.25 mg/mL diluyendo para ello un vial de 25 mg de ICG en 20 ml de suero. En caso de estudio intraoperatorio, tras la anexectomía se realizó una peritonización para minimizar la posibilidad de extravasación de los trazadores.

Comprobación de la migración del fármaco:

Tras espera mínima de 15 minutos para migración del radiofármaco e ICG, se inició el procedimiento quirúrgico. Mediante gamma cámara portátil se comprobó la migración del radiofármaco y el punto de inyección.

Seguidamente se procedió a la localización del ganglio/ganglios centinela siguiendo la guía tanto de la señal auditiva de la gamma-cámara (secundaria al nivel de actividad del tecnecio), como por visualización directa del colorante mediante el sistema de visión de ICG (HUB™- OPAL1™ NIR/ICG system; Karl Storz Endoscopy, GmbH, Mittelstrasse, Tuttlingen, Germany y el the SPY-PHI fluorescence imaging platform (Novadaq/Stryker Corp, Kalamazoo, MI, USA). Se consideró ganglio centinela si el conteo fue al menos 10 veces mayor que el ambiente de irradiación. Respecto al ICG, se considera ganglio centinela

el primer ganglio teñido intensamente. Tras su identificación, se procedió a la resección y extracción de todos los ganglios identificados con ambos métodos.

Detección y extracción del ganglio(s) centinela(s):

Mediante una mínima disección para evitar rotura de canalículos linfáticos y extravasación, se procedió a la resección de los ganglios centinela. Todos los ganglios centinela detectados intra-operatoriamente, se catalogaron en función de la zona anatómica en la que se encontraban, clasificándolos en 13 posibles localizaciones: bifurcación de la arteria ilíaca común derecha o izquierda, arteria-vena ilíaca externa derecha o izquierda, arteria ilíaca común derecha e izquierda, fosa obturatriz derecha e izquierda, parametrio derecho e izquierdo, presacro-bifurcación de la arteria aorta

Técnica quirúrgica estándar

Tras ello, se completó el procedimiento de estadificación quirúrgica, mediante lavado peritoneal/ascítico (realizado al inicio de la cirugía tras acceder al abdomen), histerectomía y anexectomía contralateral, linfadenectomía pélvica y para-aórtica, omentectomía, toma de biopsias peritoneales y apendicectomía en tumores mucinosos. En el caso de la linfadenectomía pélvica, se realizó de forma bilateral en todos los casos desde la arteria iliaca común hasta la vena circunfleja y nervio obturador caudalmente. Se realizó una linfadenectomía para-aórtica hasta el nivel de las venas renales como límite craneal.

Resultados estudio anatomopatológico y visita seguimiento (Día 30 +/-1 semana):

Se realizó el análisis macorscópico y microscópico de las piezas obtenidas de la cirugía de estadificación, y se revisaron las laminillas anatomopatológicas de tumores intervenidos en otros centros. Los ganglios considerados centinela fueron inspeccionados y analizados minuciosamente por el patólogo en estudio diferido. Cada nódulo linfático fué fijado en formol libre de grasa y cortado en su diámetro axial máximo. En el caso de los ganglios centinela, para la ultraestadificación se realizaron cortes cada 200 micras siendo fijada cada sección con hematoxilina-eosina. En caso de positividad, se analizaron las secciones inmediatamente adyacentes, para determinar el tamaño de la metástasis ganglionar. En caso

de no encontrar tumor en dichos cortes, se amplió el análisis con técnicas de inmunohistoquímica. Se procedió a la anamnesis dirigida, recogida y notificación, en caso de proceder, de los efectos adversos

Análisis estadístico:

- Recolección de datos

Los datos se recopilaron en una base de datos del paquete estadístico SPSS (versión 20, SPSS Inc., Chicago IL) para ser analizada posteriormente. Las variables de estudio se presentarán mediante la estadística descriptiva como mediana ([RIQ; rango intercuartílico]) o media \pm desviación estándar (DE) para las variables continuas (en función del comportamiento paramétrico). Para las variables cualitativas se utilizarán las frecuencias absolutas o relativas.

Para el análisis estadístico, se utilizará el test de prueba Chi cuadrado y el test T de Student para analizar las diferencias significativas entre las variables cualitativas y continuas; teniendo en cuenta, en todo caso, que se establecerá un nivel de significación de $p < 0,05$ para todas las pruebas realizadas. Analizaremos los resultados de la biopsia selectiva de ganglio centinela frente a la pieza de linfadenectomía pélvica para-aórtica (anatomía patológica definitiva) para determinar la sensibilidad, la especificidad, valor predictivo positivo y valor predictivo negativo de los grados de clasificación.

- Cálculo del tamaño muestral

Para el estudio piloto no se realizó estimación muestral al tratarse de un estudio exploratorio y descriptivo de la técnica. Para el ensayo clínico, se ha estimado que, con 20 pacientes, asumiendo una tasa de migración del 95%, sería suficiente para establecer con un 95% de confianza el mínimo para la tasa de migración en un 75%. La estimación del tamaño muestral basado en el ensayo clínico de Kleppe et al [95] (Trial registration number: NL40323.068.12): En el cual se exploró la técnica en 21 pacientes, de los cuales solo en 6 se confirmó malignidad, encontrando 1 metástasis ganglionar en uno de ellos (16% de metástasis ganglionares). Con un grupo de 20 pacientes evaluables, el estudio es suficientemente grande para contestar a la pregunta de si el ganglio centinela puede ser detectado cuando se inyecta en los ligamentos ováricos.

- Análisis

Los datos se resumirán mediante media, desviación típica, y rango en el caso de variables continuas y mediante frecuencias relativas y absolutas en el caso de variables categóricas. Se estimaron intervalos de confianza al 95% para las tasas de migración y del ganglio centinela

1.5 Resultados

A) Estudio piloto

En ocho casos, se inyectó ^{99m}Tc + ICG intra-operatoriamente en el muñón del ligamento útero-ovárico. En los otros casos, no se inyectó porque se había realizado histerectomía previamente o durante el estudio intra-operatorio. Con respecto al muñón del ligamento infundíbulo-pélvico, la inyección se realizó en todos los casos: inyección unilateral en ocho casos e inyección bilateral en otros dos casos debido a la afectación tumoral de ambos ovarios. No hubo efectos farmacológicos adversos o clínicamente detectables en ninguno de los diez sujetos. A los 0, 15 y 30 minutos tras la inyección, tanto el punto de inyección como los campos pélvicos y para-aórticos se evaluaron de forma intra-operatoria con una gamma-sonda y el sistema de visión ICG.

Se detectaron ganglios centinelas en la región pélvica y/o para-aórtica en diez (100%) y nueve (90%) casos utilizando la gamma-sonda y la cámara ICG, respectivamente. Las tasas de migración y distribución de trazadores en la región pélvica fueron 87,5% (7/8) y en la región para-aórtica del 70% (7/10). El número medio de ganglios centinela resecados fue de $2,55 \pm 1,6$ (Rango 1-6): con una media de $1,86 \pm 1,35$ (0-4) ganglios en la región pélvica y $1,50 \pm 1,41$ ganglios (rango 0-4) en la región para-aórtica. El tiempo medio desde la inyección hasta la resección de los ganglios centinela fue de 54 ± 31 min (rango 25-120).

Respecto al resultado de anatomía patológica definitiva, los histotipos finales fueron: seroso (seis casos), endometriode (un caso) y células claras (tres casos). De estos, el 20% (2/10) fueron clasificados como de bajo grado/G1 y el 80% (8/10) como de alto grado/G3. El

número medio de ganglios linfáticos totales resecaados (centinela + no centinela) fue 18 ± 6 (rango 12-30) y 20 ± 9 (rango 9-34) en los campos pélvicos y para-aórticos, respectivamente. El estadio final de FIGO fue IA en un caso (10%), IC (no hubo roturas intraoperatorias) en cinco casos (50%) e IIA en un paciente (10%). Atendiendo a que pacientes fueron supra-estadificados: dos pacientes pasaron al estadio FIGO IIIA1 debido a metástasis en los ganglios linfáticos. Una de ellas debido a la presencia de enfermedad metastásica encontrada en un ganglio centinela pélvico, siendo el resto de ganglios y estadificación negativa. La otra paciente presentó un ganglio para-aórtico positivo, decir que esta paciente solo tuvo migración de ganglio centinela en la pelvis y no en el territorio para-aortico. Una tercera paciente fue supra-estadificada a un estadio FIGO IIIA2 debido a la presencia de enfermedad microscópica en el epiplón.

B) Ensayo clínico

En 15 casos, se inyectó ^{99m}Tc + ICG intra-operatoriamente en el muñón del ligamento ovárico. En los otros 5 casos (25%), la inyección no fue posible porque se había realizado una histerectomía previamente o durante el examen intra-operatorio (para evitar la ruptura del tumor, en un paciente). Con respecto a la lateralidad, en 6 casos (30%) se inyectó ^{99m}Tc + ICG en el muñón del ligamento útero-ovárico derecho, en el izquierdo en 8 casos (40%) y bilateralmente en 1 caso (5%). La inyección se realizó en el muñón del ligamento infundíbulo-pélvico en todos los pacientes (20/20): en el lado derecho en 9 pacientes (45%), en el lado izquierdo en 10 pacientes (50%) y bilateralmente en 1 paciente (5%). A los 0, 15 y 30 minutos tras la inyección, tanto el punto de inyección como los campos pélvicos y para-aórticos se evaluaron de forma intra-operatoria con una gamma-sonda y el sistema de visión ICG.

Respecto a la inyección en el muñón del ligamento útero-ovárico, se detectaron ganglios centinela en la región pélvica en 14 de 15 pacientes (93%; 95%IC=66-100%). Con respecto a la región para-aórtica, se detectó migración del ganglio centinela en los 20 casos (100%; 95% IC =80-100%). La tasa global de detección de ganglio centinela en ambas regiones, pélvica y para-aórtica, fue 19/20 (95%; 95% IC =73-100%); Este valor representaba una tasa de detección del ganglio centinela del 100% (95% IC =80-100%). en la región pélvica y/o para-aórtica. La migración del ganglio centinela y las tasas de distribución de trazadores fueron para ^{99m}Tc del 100% (95%CI =80-100%) y 95% para ICG (95%CI =73-100%). El tiempo medio desde la inyección hasta la resección de los ganglios centinela fue de 53 ± 14

(rango 30-80) min. No hubo efectos farmacológicos adversos o clínicamente detectables en ninguno de los 20 sujetos durante la cirugía.

No se informaron eventos adversos después del seguimiento de 30 días con respecto al uso de ^{99m}Tc o ICG.

La histología final fue de tumor seroso en 4 pacientes (20%): 2 fueron clasificados como de bajo grado y 2 como de alto grado. Ocho casos (40%) representaron tumores endometrioides: G1 en 4 pacientes, G2 en 3 pacientes y G3 en 1 paciente. Dos pacientes presentaron tumores mucinosos (ambos de bajo grado). Cinco pacientes (25%) fueron diagnosticadas de tumor de células claras. Un paciente (5%) tuvo un disgerminoma. No se halló invasión linfovascular en ningún caso. El estadio final de FIGO fue: IA en 7 casos (35%), IC en 11 casos (55%) e IIA en 1 paciente (5%), debido a la invasión de las trompas de Falopio. Una paciente fue supraestadificada a Estadio Figo IIIA2 porque se halló la enfermedad microscópica en el epiplón y las biopsias peritoneales. El número medio de ganglios centinela resecaados fue de $2,2 \pm 1,5$ (rango 0-5) ganglios en el territorio pélvico y $3,3 \pm 1,8$ (rango 1-7) ganglios en el territorio para-aórtico. El número medio del total de ganglios linfáticos resecaados fue de 20.1 ± 7.6 y 19.8 ± 10.4 en los territorios pélvicos y para-aórtico, respectivamente.

1.6 Conclusión

Con la investigación realizada hemos logrado demostrar la factibilidad de la realización de la técnica del ganglio centinela en cáncer de ovario aparentemente inicial. Conviene destacar que con la metodología propuesta es posible estandarizar la técnica para los 2 posibles escenarios clínicos y las dos vías de abordaje. Hasta 2017, no existía ninguna publicación donde se explorará un algoritmo de aplicación clínica para detección de ganglio centinela. En el estudio piloto que realizamos, propusimos un esquema clínico para la aplicación de la técnica en cáncer de ovario aparentemente inicial y delineamos su aplicabilidad. La vía de abordaje no fue una limitación, ya que el procedimiento se pudo realizar tanto por laparotomía como por laparoscopia. Sin embargo, la presencia de un síndrome de adherencial severo (todos casos de re-estadificación) fue el principal obstáculo para realizar la técnica. Mediante el uso de ^{99m}Tc logramos la detección de un ganglio centinela en al menos un campo (pélvico y / o para-aórtico) en el 100% de los casos, aunque la tasa de detección solamente con ICG fue algo menor siendo del 90%. Respecto a la

detección específica por cada campo, la tasa de migración y la detección de ganglio centinela fue más alta en el campo pélvico que en el para-aórtico, con una tasa de detección de 87.5% (7/8) y 70% (7/10), respectivamente. Hemos demostrado la viabilidad del protocolo de ganglio centinela en cáncer de ovario en estadio inicial sin que asocie problemas mayores de seguridad.

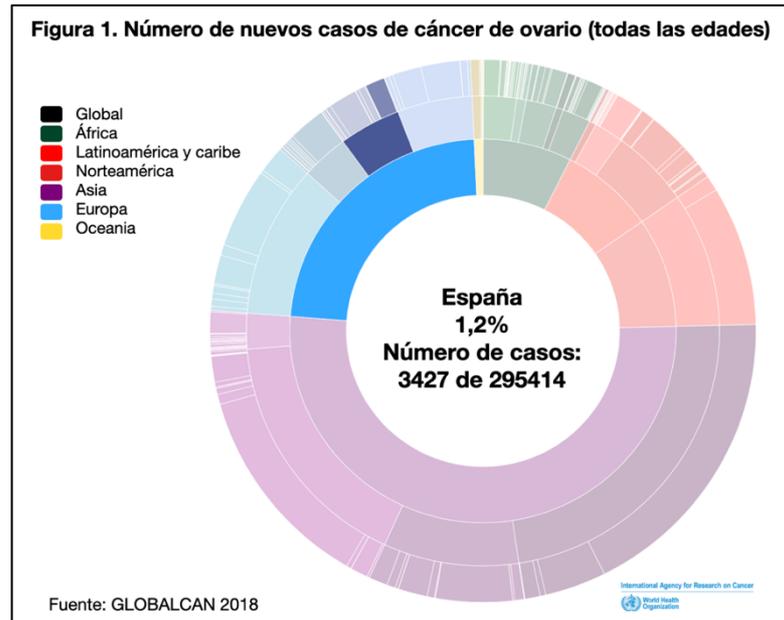
La mayoría de las series publicadas previamente a nuestro estudio piloto exploraron la técnica en pacientes con cáncer de endometrio o tumores de ovario borderline/benignos. Solo algunos de los estudios realizaron la técnica en pacientes con cáncer de ovario en aparente estadio inicial. El trabajo de estos autores sirvió de base para el diseño de nuestro estudio piloto. Describieron diferentes puntos de inyección, siendo el mejor método, más reproducible y seguro (limita la posibilidad de rotura tumoral) la inyección en ambos ligamentos útero-ovárico e infundíbulo-pélvico, con una tasa de detección de entre 90%-100%. También se ha realizado una inyección cerca del meso del ovario con una tasa de detección entre 94% y 100%. Sin embargo, la inyección en este punto no es factible en el caso de anexectomía realizada previamente o si se realiza con el propósito de estudio intraoperatorio para confirmar malignidad. También se ha demostrado que la inyección en la corteza del ovario tiene una peor tasa de detección (40%–100%).

En conclusión, hemos demostrado la viabilidad de nuestro protocolo de ganglio centinela en cáncer de ovario en estadio inicial y que se puede realizar sin mayores problemas de seguridad. Es preciso un ensayo clínico colaborativo para determinar el valor predictivo negativo y definir mejor la utilidad clínica de la técnica del ganglio centinela en el cáncer de ovario inicial como alternativa a la linfadenectomía para determinar el estatus ganglionar.

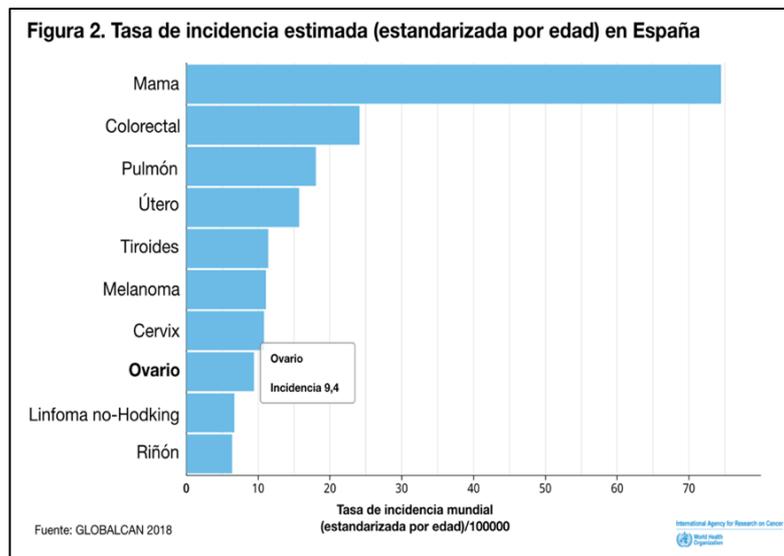
2. Introducción

2.1 Epidemiología

Respecto a su incidencia mundial, en el año 2018 fue el octavo cáncer más frecuente en las mujeres (295.414 nuevos casos; 3,4%) y el tercero en incidencia entre los tumores ginecológicos tras cérvix y útero (Figura 1) [1]. En España en el mismo año se diagnosticaron 3.427 nuevos casos de cáncer de ovario lo que lo sitúa en el 5º más frecuente entre las mujeres con una incidencia de 9,4 casos por cada 100.000 (Figura 2).

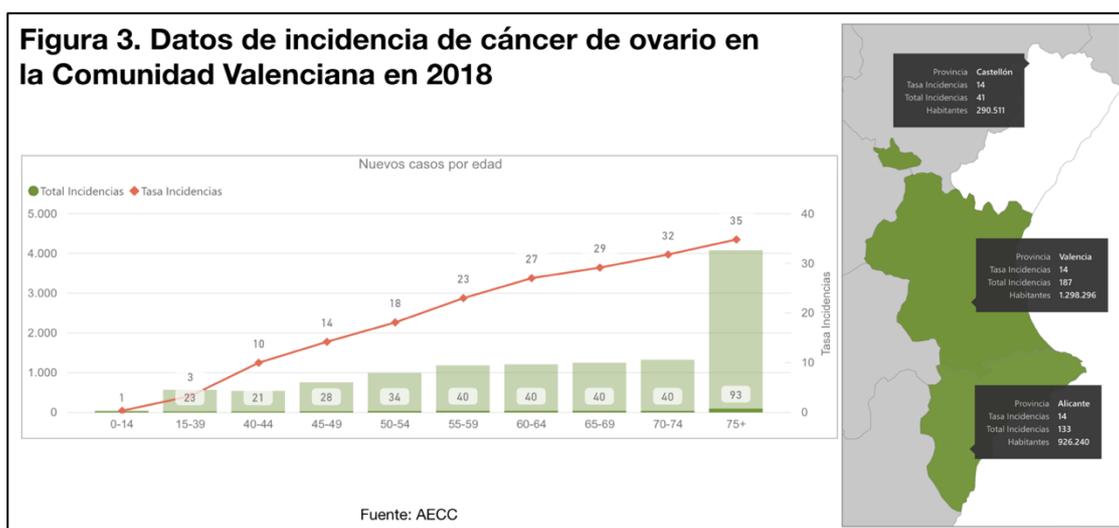


Esta tasa, es ligeramente superior a la media europea (7,5 por 100.000). La tasa de mortalidad en España ajustada a la población estándar europea fue de 5.8/100000 [2] con una tasa cruda de mortalidad de 9.1/100000.



Finalmente, describimos los datos correspondientes a este tipo de tumor en la comunidad Valenciana en el año 2018 [3]:

- Incidencia (Figura 3): Tasa 14/100000; total 361 casos (Valencia 187; Alicante 133; Castellón 41); Noveno tumor más frecuente entre las mujeres.
- Prevalencia: Tasa 21/100000; total 1.031 casos (Valencia 187; Alicante 133; Castellón 41); Octavo tumor más prevalente entre las mujeres.
- Mortalidad: Tasa 8/100000 en Valencia y Alicante; 11/100000 en Castellón: Total 208 casos (Valencia 104; Alicante 74; Castellón 31); Quinto tumor más mortal entre las mujeres.



El riesgo acumulado de desarrollar un cáncer de ovario a lo largo de la vida es 1/75, siendo la probabilidad acumulada de morir por esta causa del 1% [4]. Es una enfermedad directamente relacionada con la edad, más frecuente en mujeres post-menopáusicas [5]. Es más probable sufrir la enfermedad por encima de los 65 años, variando la edad media de diagnóstico entre los 50-79 años según la población [6,7]. Ha sido descrita una incidencia mayor en pacientes de raza blanca (12.8/100000) en comparación con raza negra (9.8/100000) [8]

En términos generales solamente el 44% de pacientes que padecen esta enfermedad sobreviven > 5 años. Conviene matizar que se trata de un dato de supervivencia global, no estandarizado por edad, histología o estadio de la enfermedad [3]. Respecto a los estadios iniciales, solamente un pequeño porcentaje de un 20% son diagnosticados en esta etapa de enfermedad [4]. La supervivencia es excelente llegando a cifras del 90% a 5 años en estadios I [9].

La supervivencia en nuestro país es ligeramente superior a la media europea, siendo del 37,9% (IC 95%; 36,1-39,6) a 5 años para los pacientes tratados entre 2005 y 2009. Conviene decir que se ha registrado un aumento de la supervivencia situándose en el 39,8% (IC 95% 36,9-42,7) a 5 años para los pacientes tratados entre 2010-2014 [10]. La previsión es que esta tendencia continúe.

No se han podido demostrar factores de riesgo que induzcan el desarrollo de la enfermedad. Sin embargo, sí que algunas circunstancias como la multiparidad, el uso de métodos anticonceptivos o la lactancia se han identificado como medidas protectoras para su desarrollo [11-12]. La explicación a esto, reside en la etiopatogenia, que explicaremos en el siguiente apartado, pues todas ellas tienen en común que reducen en número de ovulaciones que tiene la paciente. Por descontado, es sabido que el hecho de ser portadora de algunas mutaciones como son el BRCA 1 y 2 incrementa la posibilidad de desarrollar esta enfermedad, con un riesgo acumulado en las portadoras a lo largo de la vida del 44% y 12% respectivamente.

Respecto a su coste económico en España, el tratamiento supone una carga importante para el sistema autonómico de salud. En el último periodo de 10 años supuso un gasto total de 3.102.000.000€; 18% del este gasto fue destinado a estadios I y II. El coste medio por paciente es de 24.111€, siendo de 8.641€ y 14.184€ para estadios I y II respectivamente [14].

2.2 Masas anexiales: Pruebas de imagen y laboratorio

La forma de presentación clásica del cáncer de ovario en estadio inicial, es la de una formación pélvica dependiente de uno de los anejos. La presencia de una masa anexial es un problema habitual en la práctica clínica ginecológica que afecta a mujeres de todas las edades. Si bien en la mayoría de los casos finalmente se trata de masas anexiales benignas, el objetivo de las pruebas diagnósticas es excluir la posibilidad de malignidad.

A día de hoy no existe una modalidad de cribado efectiva para el cribado del cáncer de ovario [15, 16], persistiendo una falta de consenso respecto a las pruebas diagnósticas y abordaje terapéutico respecto al cáncer de ovario en aparente estadio inicial. Conviene mencionar que la mayoría de masas anexiales son descubiertas de modo incidental durante revisiones ginecológicas rutinarias.

Pruebas de imagen

Se ha utilizado una amplia variedad de pruebas de imagen para el diagnóstico diferencial de las masas anexiales. La ecografía transvaginal es la herramienta diagnóstica más utilizada dada su disponibilidad, tolerabilidad por la paciente y por su coste-efectividad [17, 18]. La ecografía transvaginal puede definir la localización, dependencia, lateralidad y ecogenicidad de las masas anexiales, así como identificar los criterios ecográficos que orienten a malignidad. Basado en estos criterios es posible clasificarlas en base a los criterios GI-RADS (Tabla 1) en distintos grupos de malignidad en términos de probabilidad [19]. Respecto a la resonancia magnética, es un arma terapéutica de segunda línea diagnóstica para casos seleccionados en los que existan dudas sobre la naturaleza del tumor o en los que la ecografía es no concluyente. En estas situaciones es preciso incluir las secuencias T1 y T2, así como un estudio perfusión/difusión para valoración del componente sólido [20]. Respecto al TAC, su utilidad diagnóstica es limitada, siendo superada por la ecografía y la RMN [20]. Su aportación queda limitada al estudio de extensión ante la sospecha de masas anexiales y el diagnóstico incidental de las mismas.

Pruebas de laboratorio

En las últimas décadas, se ha venido desarrollando el uso de biomarcadores serológicos para el diagnóstico diferencial de las masas anexiales. El Ca 125 ha sido ampliamente estudiado y utilizado en este contexto, si bien con una utilidad limitada. Se trata de una glicoproteína que se expresa en las células del epitelio celómico y en las células de los tumores epiteliales de ovario. En el 99% de las mujeres sanas su valor es inferior a 35 U/ml; sin embargo, hasta en el 20% de los cánceres de ovario en estadio inicial cursan también con un valor inferior a 35 U/ml [21-22]. Diversas situaciones comunes como la gastroenteritis, endometriosis, miomas, menstruación, embarazo, post-parto o hábito tabáquico entre otras muchas, así como otros tumores como el cáncer de origen gastrointestinal, pancreático, mamario o endometrial pueden elevar el Ca 125, por tanto, se trata de un marcador poco específico [23]. En mujeres postmenopáusicas con una masa anexial, la elevación del Ca 125 >35 U/ml tiene una especificidad 50-80% [24]. Es por ello que no se considera un buen marcador independiente para el diagnóstico de cáncer de ovario en estadio inicial, pero si ha demostrado tener utilidad para monitorizar el tratamiento y la respuesta a la quimioterapia del estadio avanzados [25].

Tabla 1. Clasificación GI-RADS (Gynecologic Imaging Reporting and Data System)			
GI-RADS	Diagnóstico	Probabilidad de malignidad	Definición
1	Benigno	0 %	Ovarios normales, sin masa anexial
2	Muy probablemente benigno	1 %	Lesiones anexiales de aparente origen funcional (Ej. Folículos, cuerpo lúteo, quistes hemorrágicos)
3	Probablemente benigno	1-4%	Lesiones anexiales neoplásicas consideradas benignas (Ej. endometrioma, teratoma, quiste simple, hidrosalpinx, quiste paraovárico, pseudoquiste peritoneal, mioma pediculado, hallazgos sugestivos de enfermedad inflamatoria pélvica)
4	Probablemente maligno	5-20%	Cualquier lesión GI-RADS 1-3 con 1-2 hallazgos sugestivos de malignidad*
5	Muy probablemente maligno	>20%	Masas anexiales con 3 ó más hallazgos sugestivos de malignidad*
* Criterios ecográficos de malignidad (IOTA simple rules): Tumor sólido irregular, ascitis, > 4 papilas, tumor multilocular sólido de > 100 mm ó Doppler color +++/+++			

El HE4, ha supuesto un cambio sustancial entre los biomarcadores serológicos para el diagnóstico de cáncer de ovario. La función de esta proteína sigue sin estar clara expresándose en tejidos epiteliales sanos (epidídimo, epitelio de los órganos genitales femeninos, cavidad oral, etc....) y en otros tumores epiteliales (pulmón, mama, páncreas) sin embargo tiene una mayor expresión en neoplasias de ovario [26]. Su positividad varía con el tipo tumoral siendo del 100, 93 y 50% en carcinomas endometrioides, serosos de alto grado y células claras respectivamente, no expresándose en carcinomas mucinosos [27]. La determinación de HE4 tiene una especificidad mayor que la determinación de Ca 125 y una sensibilidad similar [28]. La HE4 a diferencia del Ca 125 no se modifica con el ciclo menstrual, endometriosis y en menor frecuencia se eleva en presencia de patología anexial benigna [29].

Se han propuesto diversos algoritmos con varias combinaciones de biomarcadores (OvaSure, Ova1, OVERA y ROMA) para la predicción de malignidad de las masas

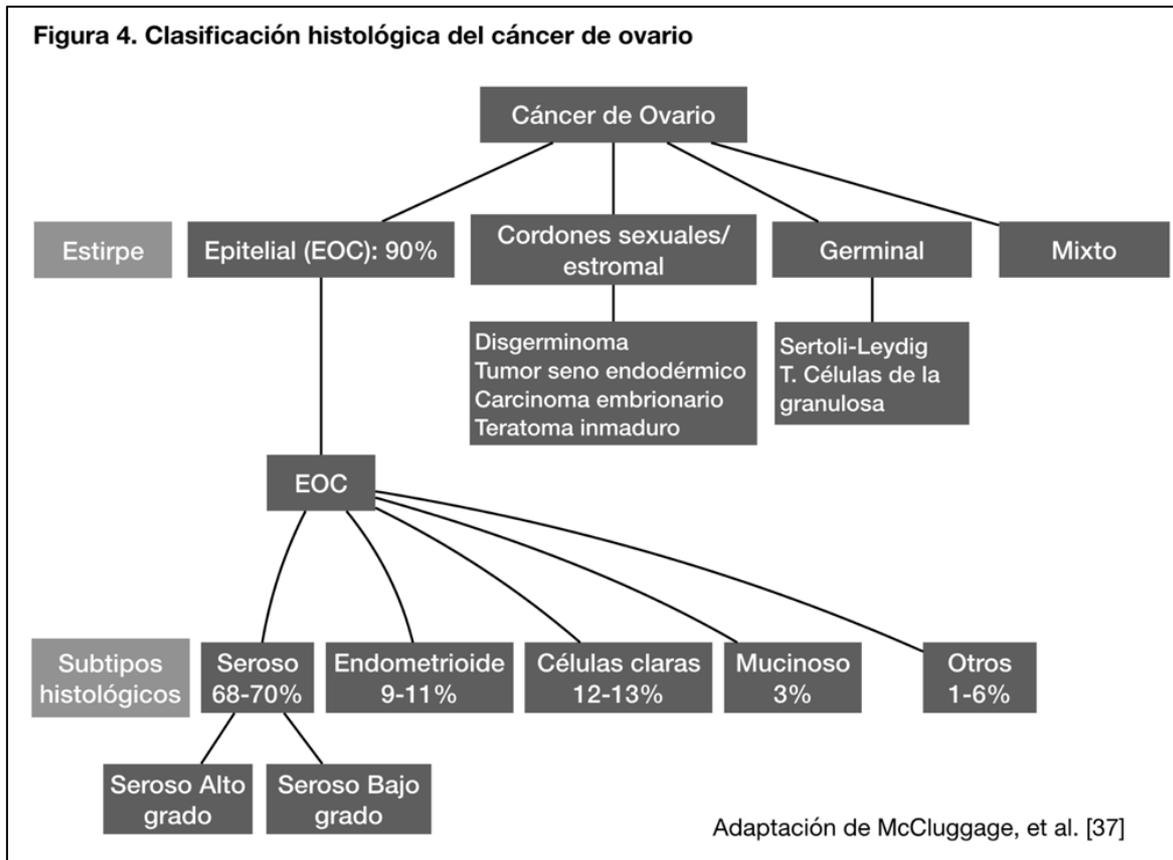
anexiales, siendo el ROMA (Risk Ovarian Malignancy Algorithm) el que parece tener mejor aceptación dada su aplicabilidad y reproducibilidad [30-34]. Se trata de una regresión logística basada en la determinación de Ca 125 + HE4 + Estado menopáusico de la paciente. Para el diagnóstico de malignidad en masas anexiales sospechosas tiene una sensibilidad del 76,5 y 92,3% para mujeres premenopáusicas y postmenopáusicas respectivamente y una especificidad del 74,8 y 74,7% para mujeres premenopáusicas y postmenopáusicas respectivamente [31]. Su uso está aprobado en la Unión Europea en mujeres > 18 años en presencia de una formación anexial, su uso debe ser siempre en combinación con una evaluación clínica y ecográfica, no pudiendo ser utilizado como método de cribado.

2.3 Etiopatogenia y clasificación histológica del cáncer de ovario

Clásicamente, el cáncer de ovario ha sido clasificado basándose en subtipos histológicos y tratado como una única enfermedad uniforme. Sin embargo, la heterogeneidad de los tumores primarios de ovario es universalmente aceptada, incluyendo tumores epiteliales, tumores de los cordones sexuales y tumores germinales como derivados de las tres capas germinativas que componen un único órgano, el ovario. Sin embargo, en los últimos tiempos, el desarrollo de nuevas técnicas de caracterización molecular ha permitido establecer y consolidar distintas teorías del origen real del cáncer de ovario que se adecúan más a la diversidad de enfermedades englobadas bajo este nombre. Nos centraremos en este y en sucesivos apartados en los tumores epiteliales de ovario.

Hace más de 40 años, la OMS propuso la primera clasificación para los tumores epiteliales de ovario, la cual categorizaba los tumores basándose en las características de la arquitectura celular y patrones histopatológicos del tejido tumoral [35]. Pese a los avances científicos, la última clasificación del 2014, difiere mínimamente de la anterior [36]. La inmensa mayoría (68-71%) de cánceres epiteliales de ovario (EOC) son

Figura 4. Clasificación histológica del cáncer de ovario

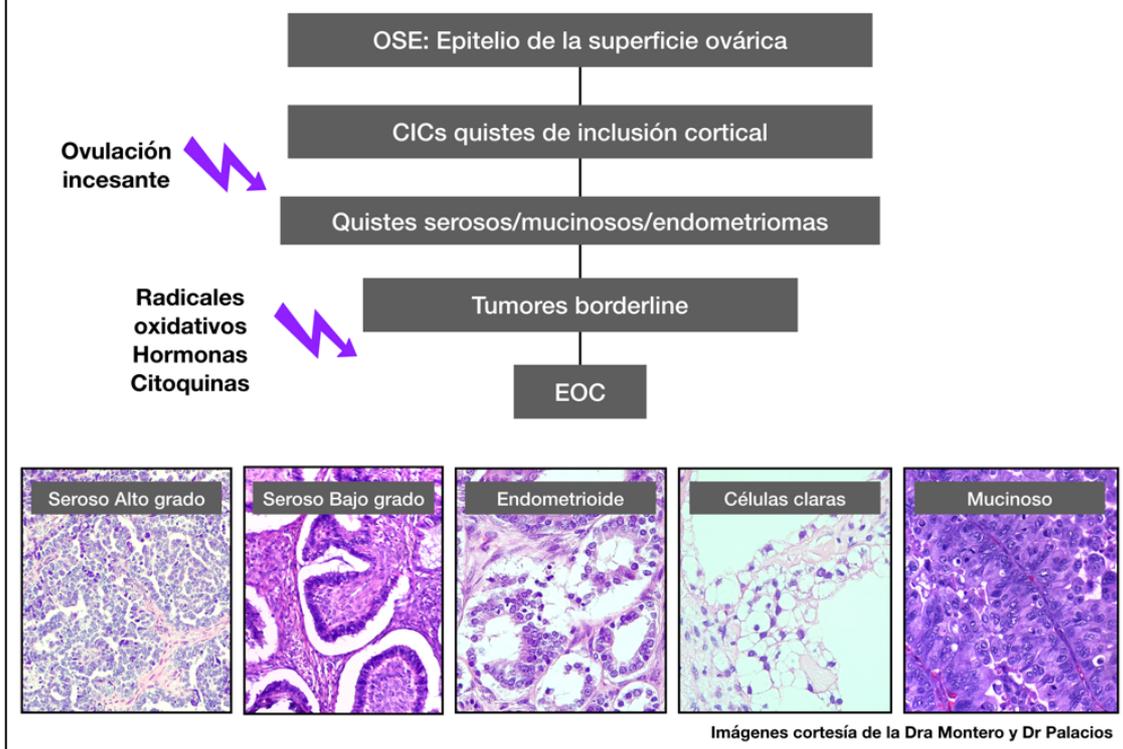


clasificados como “serosos” por su similitud al epitelio normal de la trompa de Falopio (Figura 4). Los tumores de células claras endometrioides son los segundos en frecuencia (12-13%), se asemejan morfológicamente al endometrio de la mujer gestante. Los tumores endometrioides recuerdan a la morfología de endometrio normal y son los terceros o segundos en frecuencia según las series (9-11%). El resto de EOC incluye a los tumores mucinosos, tumor de Brenner, tumores indiferenciados y mixtos [37]. Los tres primeros subtipos comparten un fenotipo Mülleriano mientras que el resto no.

Así mismo, los tumores son clasificados según el grado de diferenciación celular en un sistema de clasificación de tres grados (G1-3), sin embargo, para los tumores serosos esta clasificación ha sido reemplazada por una binaria que los divide en alto grado y bajo grado lo cual pone de manifiesto que se trata de 2 tumores distintos con un comportamiento clínico distinto [38].

La teoría clásica se fundamenta en que los tumores ováricos se manifiestan clínicamente como una masa ovárica primaria con implantes intra-abdominales y, por ende, se ha

Figura 5. Teoría clásica de la etiopatogenia del EOC



asumido que el tumor primario se origina del ovario (Figura 5). Sin embargo, el EOC muestra características morfológicas que asemejan y recuerdan a tejidos no presentes en el ovario, el cual está compuesto principalmente por células estromales y germinales y anecdóticas células epiteliales. Clásicamente se ha teorizado con que el origen del EOC es el epitelio de la superficie ovárica (OSE) o su invaginación en la corteza ovárica denominado quistes de inclusión cortical (QICs): Quistes tapizados por una monocapa de mesotelio modificado sin atipia arquitectural ni celular. En esta teoría de la carcinogénesis del EOC, la ovulación condicionaría un trauma en la superficie ovárica que origina la formación de QICs y así, el proceso reparativo de la “ovulación incesante” ocasionaría un daño en el ADN y la transformación de OSE a EOC.

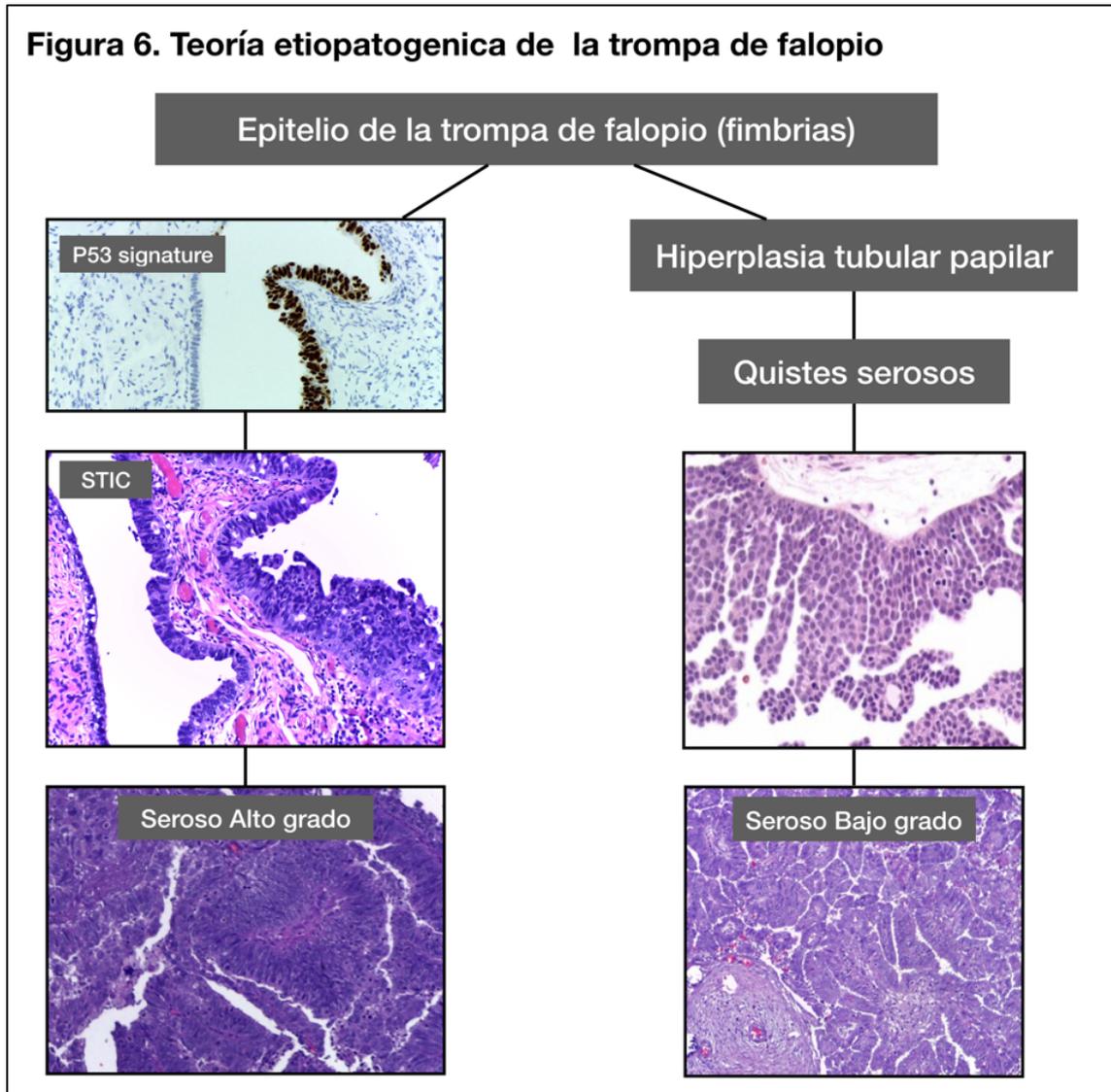
Esta teoría ha sido aceptada durante más de 50 años, pese a algunas inconsistencias que a continuación justificaremos. En primer lugar, las características histopatológicas del EOC no se asimilan al OSE. Así mismo, el OSE debiera mostrar metaplasia Mülleriana al menos de forma temporal en forma de expresiones fenotípicas intermedias; sin embargo, este hecho es muy poco frecuente. En segundo lugar, los EOC debieran asemejarse a la transformación maligna de los mesoteliomas, dado que el OSE es

fenotípica y morfológicamente indistinguible de éste, hecho que tampoco sucede. En tercer lugar, el testículo, en semejanza al ovario, está recubierta por una capa de mesotelio modificado llamado túnica albugínea, la cual desarrolla tumores epiteliales excepcionalmente. En cuarto lugar, las lesiones precursoras del EOC han sido escasamente reportadas y se trata de hallazgos casi anecdóticos [39]. En quinto lugar, los pocos estudios que han analizado a nivel molecular el OSE han fallado en la identificación de genes comúnmente alterados en el EOC, solamente la sobreexpresión de p53 y mutación de TP53 [40]. Por todos estos motivos la teoría clásica ha sido puesta en entredicho, siendo reevaluada.

En 2001, se describen por primera vez las lesiones displásicas y carcinomas ocultos en las trompas de mujeres sometidas a salpingo-ooforectomía profiláctica reductora de riesgo (de cáncer seroso de alto grado) en pacientes portadoras del BRCA 1 y 2 pero no en el ovario. Estudios posteriores han confirmado la presencia de lesiones tubáricas denominadas “serous tubal intraepithelial carcinoma” (STIC). Tras esto, la aplicación del protocolo de estudio anatomopatológico de las trompas SEE-FIM (Sectioning and Extensively Examining the FIMbriated end) puso de manifiesto que hasta en el 60% de las pacientes con cáncer seroso de ovario de alto grado (independientemente de ser BRCA) se detectaron lesiones STIC. Finalmente, estudios moleculares han confirmado el origen como precursoras del cáncer de ovario seroso de alto grado de estas lesiones [41-44]. Estas lesiones (STIC) se ubican generalmente en las fimbrias y se teoriza con que nidos de STIC se desprenderían desde la mucosa de la fimbria anidando sobre la superficie ovárica [45]. Sin embargo, hasta en un 30% de pacientes con cáncer de ovario seroso de alto grado esta teoría tampoco explicaría la etiopatogenia dada la ausencia de STIC.

En cuanto al cáncer de ovario seroso de bajo grado, sí que existe evidencia molecular de que su lesión precursora son los tumores serosos borderline, los cuales a su vez se originarían de los cistoadenomas serosos. Sin embargo, los tumores serosos borderline derivan del epitelio de la trompa, habiéndose descrito una lesión precursora (hiperplasia papilar tubular) que de forma análoga a los serosos de alto grado se implantaría en la superficie ovárica mediante un proceso de descamación, implantación en la superficie e inclusión ovárica a través de la formación de QICs [46-47] (Figura 6).

Figura 6. Teoría etiopatogenica de la trompa de falopio



Los tumores endometrioides, células claras y seromucinosos, son los histotipos más frecuentes de EOC tras el seroso de alto grado. Desde 1925 se ha teorizado que la endometriosis es la lesión precursora de estos tipos de tumores, teniendo las pacientes con esta patología entre 3-10 veces más riesgo de padecer EOC, aproximadamente el 40% de los tumores endometrioides, el 50-90% de los tumores de células claras y el 30% de los tumores seromucinosos se asocian con la endometriosis, concretamente con los endometriomas ováricos, también se ha demostrado esta relación a nivel molecular [48,49]. El epitelio del endometrioma expuesto a altas concentraciones de factores inflamatorios, sulfato férrico y hormonas sexuales, condicionarían la progresión a endometriosis atípica, tumor borderline y finalmente EOC [48,49].

Una parte minoritaria de los EOC no expresan un fenotipo histológico Mülleriano, como

es el caso de los tumores mucinosos, tumores de Brenner y los carcinomas indiferenciados. Su etiopatogenia es aun objeto de debate. Se ha postulado que también tendrían su origen en la trompa, concretamente en la unión tubo-mesotelial, donde es relativamente frecuente encontrar focos de metaplasia [46].

Toda la heterogeneidad de la etiopatogenia de los tumores que acabamos de explicar se materializa en el modelo dualístico, el cual establece 2 grupos de EOC (tipo I y II), basado en 2 conjuntos de características clínico-patológicas y moleculares diferentes [50]. Los tumores tipo I, incluye a los serosos de bajo grado, endometrioides de bajo grado, células claras, seromucinosos y mucinosos. Típicamente muestran una variedad de mutaciones somáticas que comprenden ARID1A, BRAF, CTNNB1, KRAS PIK3CA, PPP2R1A, PTEN, RNF43 y hTERT, pero raramente TP53. Se desarrollan siguiendo la teoría clásica, según la lógica de carcinogénesis desde lesiones benignas a tumores borderline y finalmente a tumores invasores y de forma más frecuente se presentan en estadios iniciales, es decir un desarrollo indolente y progresivo [51-57]. Los tumores tipo II incluirían los serosos de alto grado, endometrioides de alto grado, carcinosarcomas y tumores indiferenciados. Se presentan clínicamente como estadios más avanzados con un comportamiento más agresivo. En más del 95% de los casos expresan mutación del TP53 y supresión de BRCA, además son tumores genéticamente muy inestables [58]. Respecto al modelo teórico de carcinogénesis, se originarían directamente desde lesiones en las fimbrias capaces de implantar en el ovario o en la cavidad abdominal.

2.4 Sistema de estadificación

En 2014 el comité de la FIGO actualizó la clasificación unificando en la misma el cáncer de ovario, trompa de Falopio y peritoneo a raíz de los nuevos hallazgos sobre la etiopatogenia de estos tumores [41-45]. Aunque el TC puede ser de utilidad para una aproximación diagnóstica. La clasificación FIGO se basa en los hallazgos quirúrgicos. Estos permiten establecer de manera precisa la histología, extensión de enfermedad y por ende el pronóstico y anatomopatológicos [59]. En la tabla 2 se presentan las clasificaciones actuales FIGO y TNM. Respecto a anteriores clasificaciones FIGO, se han realizado algunas modificaciones cuyo fin último es determinar su implicación pronóstica mediante la recogida de datos prospectivos. El estadio IC se subdividió en 3 categorías: IC1 (rotura quirúrgica), IC2 (rotura capsular previa a cirugía o implantes en superficie) y IC3 (celularidad maligna en lavado peritoneal o líquido ascítico), mientras que el estadio IIC ha sido suprimido [60]. Así mismo, se incluyó específicamente la afectación linfática retroperitoneal dada su implicación pronóstica [61]: IIIA1(i) (metástasis ≤ 10 mm) y IIIA1(ii) (metástasis > 10 mm). La definición del estadio IIIA2, ha cambiado a: Afectación microscópica independientemente de la afectación ganglionar. El estadio IVB se modificó para incluir metástasis en los ganglios inguinales [60-61]. Conviene destacar que las pacientes con cáncer de ovario en aparente estadio inicial corresponderían a los estadios IA, IB, IC y IIA a falta de estadificación quirúrgica completa, es por ello la denominación de “aparente”.

Tabla 2: Clasificación FIGO de estadificación de cáncer de ovario, trompa de Falopio y peritoneo y TNM

FIGO		TNM
Estadio I		T1-N0-M0
IA	Tumor limitado a un ovario/trompa (No tumor en superficie, ni en ascitis o lavado peritoneal)	T1a-N0-M0
IB	Tumor limitado a ambos ovarios/trompas (No tumor en superficie, ni en ascitis o lavado peritoneal)	T1b-N0-M0
IC	Tumor limitado a uno o ambos ovarios/trompas y alguno de los siguientes:	T1c-N0-M0
IC1	Rotura quirúrgica de la cápsula	T1c1-N0-M0
IC2	Rotura preoperatoria de la cápsula o implantes en superficie	T1c2-N0-M0
IC3	Celularidad maligna en ascitis o lavado peritoneal	T1c3-N0-M0
Estadio II	Afectación tumoral limitada a la pelvis	T2-N0-M0
IIA	Afectación o implantes en útero, ovarios o trompas de Falopio (según primario)	T2a-N0-M0
IIB	Afectación de otros órganos pélvicos intraperitoneales	T2b-N0-M0
Estadio III	Afectación más allá de la pelvis con/sin metástasis ganglionares	
IIIA1	Afectación ganglionar (sin afectación peritoneal)	T1/2-N1-M0
IIIA1(i)	Metástasis ≤ 10 mm	
IIIA1(ii)	Metástasis > 10 mm	
IIIA2	Afectación peritoneal microscópica (independientemente de afectación ganglionar)	T3a2-N0/1-M0
IIIB	Afectación peritoneal macroscópica, implantes de hasta 2 cm (independientemente de afectación ganglionar)	T3b-N0/1-M0
IIIC	Afectación peritoneal macroscópica, implantes de > 2 cm (independientemente de afectación ganglionar)	T3c-N0/1-M0
Estadio IV	Metástasis a distancia (excluyendo peritoneales)	Cualquier _T -Cualquier _N -M1
IVA	Derrame pleural con citología positiva	
IVB	Metástasis parenquimatosas o extra-abdominales (incluida afectación ganglionar inguinal o más allá de la cavidad peritoneal)	

Nx: Status ganglionar no evaluado; N0: Ausencia de metástasis ganglionares; N1: Metástasis ganglionares;
Mx: Status metástasis a distancia no evaluado; M0: Ausencia de metástasis a distancia; M1: Metástasis a distancia

3. Tratamiento quirúrgico del estadio inicial

3.1 Vías de diseminación

Una parte de los EOC han demostrado molecularmente tener su origen etiopatogénico en la trompa de Falopio, pero también en el ovario [48,49,62,63], pudiendo metastatizar a través de 3 vías distintas: Intraperitoneal (en la cavidad abdominal), linfática y hematológica [64].

Respecto a la primera vía, el ejemplo sería el cáncer seroso de alto grado que mediante la teoría del carcinoma intraepitelial tubárico seroso (STIC) tendría la capacidad de diseminarse más allá del sitio de origen (fimbria) con mínima invasión local, propiedad exclusiva de los carcinomas serosos iniciales. La siembra peritoneal se explica por la teoría de la continua circulación del líquido peritoneal desde la pelvis menor, a lo largo de las correderas parietocólicas, pasando por el omento y finalmente al diafragma donde se reabsorbe [65]. La proximidad de la fimbria a la superficie ovárica y cavidad peritoneal facilitaría la diseminación de clones tumorales más agresivos, que crecerían a mayor velocidad en esos sitios [42].

La diseminación linfática, representa otra de las principales vías teóricas de diseminación, sucediendo en un 13% de las pacientes en estadio iniciales. Las metástasis linfáticas pueden ocurrir vía para-aórtica de forma más frecuente seguido de la localización pélvica [66]. Se teoriza con que las células tumorales drenan a través de los vasos linfáticos que acompañan a los vasos ováricos a través del ligamento infundíbulo-pélvico hasta la región para-aortica y vena renal [67]. En el caso de metástasis pélvicas, las células siguen una ruta diferente, a través del ligamento suspensorio del ovario, los vasos parauterinos y el ligamento ancho, continúa hacia la arteria y vena uterina hacia los vasos ilíacos. En casos aislados, se han descrito metástasis inguinales [68] y aunque el mecanismo es desconocido, quizás lo hagan a través del trayecto del ligamento redondo hacia la región inguinal.

La vía de diseminación hematológica tiene poca relevancia, dándose en el contexto de estadios avanzados. La principal justificación teórica parece ser el tropismo celómico que demuestra el cáncer de ovario en su diseminación. Respecto a este particular, en una

cohorte de pacientes sometidos a shunt peritoneo-venosos por ascitis refractaria no se encontraron metástasis a distancia en dichas pacientes en el estudio post-mortem. Sin embargo, estos resultados pudieran estar sesgados por la poca supervivencia de las pacientes [69].

3.2 Estadificación quirúrgica

El tratamiento quirúrgico del cáncer de ovario en estadio aparentemente inicial tiene un doble objetivo. Por una parte, la resección completa del tumor y por otra valorar la extensión de enfermedad. Para ello se recomienda la realización de citología de líquido ascítico/lavado peritoneal, histerectomía, anexectomía bilateral, omentectomía, biopsias peritoneales (en 4 cuadrantes) y linfadenectomía (pélvica y para-aórtica) [70].

El objetivo aparte de la resección total del tumor es diagnosticar la enfermedad oculta en forma de implantes microscópicos en los órganos resecaados, hecho que sucede hasta en un 20-30% de los pacientes teniendo en cuenta el conjunto de todos los procedimientos de estadificación [71].

Conviene destacar que, aunque la indicación de la cirugía de estadificación es firme [70], su realización no sucede en todos los pacientes, realizándose una estadificación completa solo en el 50% de los casos. Hay que mencionar que la realización de forma completa de la cirugía de estadificación está relacionada con la experiencia del cirujano y aumenta conforme lo hace la experiencia del mismo [72].

Respecto a la vía de abordaje, la laparotomía es la recomendación actual [70], basado mayormente en la conclusión de una revisión sistemática [73]. Estudios posteriores a esta revisión (no incluido en la misma) con una muestra de casi 5.000 pacientes, no concluye que la vía laparoscópica esté asociada a una peor supervivencia [74]. La justificación teórica para recomendar la laparotomía frente a la laparoscopia, es que la exploración completa de la cavidad abdominal solo puede realizarse en el primer caso y que el riesgo de ruptura iatrogénica de la masa tumoral pudiera resultar menor en el caso de la laparotomía. Conviene matizar, que sí se recomienda la vía laparoscópica para cirugía de re-estadificación.

3.3 Linfadenectomía

La exéresis de los ganglios pélvicos y para-aórticos está indicada en la cirugía de cáncer de ovario en estadio inicial [70]. Se trata, sin embargo, de un procedimiento que precisa de experiencia previa y que no está exento de problemas o inconvenientes. Se asocia a morbilidad intra-operatoria como lesiones vasculares y post-operatoria como son los linfedemas, linforrea o ascitis quillosa incluso cuando la realizan cirujanos expertos [75, 76]. La probabilidad de afectación linfática ronda el 13% de los pacientes. Respecto a la localización concreta, en una revisión bibliográfica, presentaron metástasis para-aórticas el 4,9%, metástasis pélvicas el 4,5%, y en ambas localizaciones el 2,6% [66].

En base a esto, teóricamente, omitir la realización de una linfadenectomía en cáncer de ovario en estadio aparentemente inicial, puede condicionar el infra-diagnóstico de metástasis excluyendo a ciertos pacientes del beneficio de la quimioterapia adyuvante.

Pese a lo expuesto, la realización de la linfadenectomía per se no ha demostrado beneficio en la supervivencia en estadios iniciales. Conviene decir de este único ensayo clínico realizado en este tema, que se logró llegar al número suficiente de pacientes para alcanzar la potencia adecuada para poder determinar el objetivo de la prueba, condicionado además por el hecho de que la quimioterapia adyuvante fue indicada a criterio de cada oncólogo [75]. En cáncer de ovario avanzado se ha abandonado su uso recientemente al existir datos (concretamente un ensayo clínico) que no apoyan que impacte en la supervivencia y sí que aumenta la comorbilidad intra- y post-operatoria [77]. Por lo expuesto, la linfadenectomía en estadios iniciales tiene un papel exclusivamente pronóstico mientras que en los estadios avanzados formaba parte del proceso de citoreducción quirúrgica.

El tipo histológico influye en la probabilidad de encontrar metástasis linfáticas, en los tumores de bajo grado la incidencia global es del 2,9%, siendo <1% en los no-serosos y del 0% en el subtipo mucinoso [66, 78]. Por tanto, cabe plantearnos la realización de linfadenectomía en este tipo de procedimientos teniendo en cuenta su posible comorbilidad.

3.4 Otros procedimientos

Respecto al resto de procedimientos que forman parte de la cirugía de estadificación de cáncer de ovario, la incidencia de enfermedad oculta es del 20% en caso de citología de líquido ascítico/lavado peritoneal, 6% en omento, 15% en diafragma y 13% en biopsia peritoneal [71], siendo precisamente estos procedimientos quirúrgicos los que con más frecuencia se omiten en la cirugía de estadificación [72]. Por ello, procedimientos que quizás consideramos más simples o de menor importancia como son el lavado peritoneal o la toma ciega de biopsias de peritoneo, son a la evidencia de los datos expuestos igual o incluso más importantes a la hora de detección de enfermedad oculta.

3.5 Supra-estadificación

El papel de la supra-estadificación en cáncer de ovario se describió hace más de 30 años [79]. Conceptualmente se basa en la detección de enfermedad microscópica, lo cual potencialmente permite evitar infra-diagnosticar la enfermedad y que en estos casos se beneficien de quimioterapia adyuvante y tratamientos de estadios avanzados.

Respecto a los estadios iniciales la actual recomendación es prescribir quimioterapia adyuvante [70]. Se basa en el beneficio obtenido en términos de intervalo libre de enfermedad y supervivencia provenientes de los resultados de una revisión Cochrane [80]. Si analizamos en detalle esta recomendación, hace referencia al uso de adyuvancia independientemente de la estadificación. Los resultados del meta-análisis se basan principalmente en los 2 ensayos clínicos realizados al respecto: ACTION Trial, el ICON1 Trial y el seguimiento a largo plazo del primero [81-83].

Conviene matizar esta conclusión. Respecto al ACTION trial, solamente un tercio de los pacientes fueron sometidos a una cirugía de estadificación reglada y completa. Si centramos nuestra atención en el análisis por subgrupos: En el grupo de estadificación completa (adyuvancia vs observación) los pacientes obtuvieron una supervivencia mayor respecto a los no estadificados.

Por lo expuesto, la recomendación actual respecto a la re-estadificación de no realizar la cirugía si van a recibir quimioterapia adyuvante igualmente por otros factores debe ser

tomada con cautela y no como recomendación firme [71]. En ICON 1 trial, la mayoría de pacientes no recibió una estadificación quirúrgica completa, por tanto, el beneficio encontrado en términos de intervalo libre de enfermedad y supervivencia puede ser atribuible a la enfermedad oculta no diagnosticada. Es por ello, que la conclusión de estos estudios y de la revisión sistemática debiera ser más bien la de recomendar adyuvancia en los pacientes no estadificados.

La quimioterapia adyuvante tras cirugía de estadificación en cáncer de ovario inicial no es un tratamiento inocuo pues conlleva comorbilidad asociada, como es el caso de diarrea, náuseas, vómitos, alopecia, astenia, leucopenia, etc. Así mismo, incrementa a lo largo del tiempo el riesgo de leucemia y de otros tumores primarios en supervivientes a largo plazo [84,85].

4. Técnica de ganglio centinela en estadio aparentemente inicial

4.1 Introducción

En las últimas 2 décadas la técnica de ganglio centinela ha sido introducido en el manejo quirúrgico de tumores ginecológicos (Cáncer de cérvix, endometrio) con buenos resultados [86-89], si bien aún no está plenamente estandarizado su uso como reemplazo de la linfadenectomía para la estadificación ganglionar. En otros tumores como la mama y la vulva su uso e indicación está plenamente validado e introducido en la práctica clínica habitual [90,91].

Sin embargo, en el cáncer de ovario en estadio aparentemente inicial la técnica del ganglio centinela no ha sido estudiada de forma adecuada [92-98]. En conjunto, se trata de estudios muy heterogéneos con poca muestra de pacientes, así como gran variedad de fármacos utilizados (Azul isosulfán, Radiofármaco, verde indocianina) y distintos lugares de punción.

4.2 Justificación de la investigación

El cáncer de ovario en estadio aparentemente inicial supone el caso ideal de aplicación, dada la baja incidencia de metástasis ganglionares [66], la comorbilidad que asocia el procedimiento [75] y la necesidad por otra parte de no perder la posibilidad de supra-estadificación [70]. Además, las técnicas de imagen no han demostrado proporcionar una información precisa sobre la enfermedad retroperitoneal [99].

4.3 Ganglio centinela en cáncer de ovario (Tabla 3)

La experiencia de la técnica de ganglio centinela es limitada. En el año 2017, previo a la realización de los estudios realizados en el contexto de esta tesis, solo existían 5 estudios publicados al respecto [92-97]. Destacar que la mayoría de ellos incluían pacientes que no presentaban cáncer de ovario, siendo muchos de los pacientes incluidos tumores de ovario benignos/borderline (n 53) u otro tipo de neoplasias ginecológicas (13 cáncer de endometrio/cérvix; 1 metástasis de mama; 2 cáncer de ovario estadio avanzado). Entre los 5 estudios, la técnica se realizó solo en 29 pacientes con cáncer de ovario de un total

de 98 pacientes a los que se les realizó la técnica. Posteriormente al año 2017 se han publicado 3 estudios más, correspondientes a los resultados de nuestro estudio piloto (n 10), el ensayo clínico unicéntrico SENTOV (n 20) y los resultados preliminares del proyecto multicéntrico SELLY (n 31), todos ellos incluyendo únicamente pacientes con cáncer de ovario [97, 100, 101]. En la tabla 3, se recoge la evidencia publicada hasta la fecha sobre esta técnica.

Tabla 3. Estudios publicados: Ganglio centinela en cáncer de ovario en estadio inicial [92-98, 100, 101]								
Autor y año	País	Diseño	n	n cáncer de ovario	Trazador	Sitio de punción	Tasa de detección	Vía de abordaje
Negishi 2004	Japón	Serie de casos	11	1	CH40	Corteza ovárica	100	Laparotomía
Klepepe 2014	Holanda	Serie de casos	22	6	Tc-m99 + Tinta azul	Lig. Utero-ovarico e infundibulopélvico	100	Laparotomía
Buda 2016	Italia	Serie de casos	10	7	ICG	Lig. Utero-ovarico e infundibulopélvico	100	Laparoscopia
Hassanzadeh 2016	Irán	Serie de casos	35	3	Tc-m99	Corteza ovárica	66	Laparotomía
				6	Tc-m99	Lig. Utero-ovarico e infundibulopélvico	100	Laparotomía
				4	Tc-m99 + Tinta azul	Lig. Utero-ovarico e infundibulopélvico	100	Laparotomía
Nyberg 2017	Finlandia	Serie de casos	20	2	Tc-m99	Meso ovárico	100	Laparotomía
Lago 2017	España	Serie de casos	10	10	Tc-m99+ ICG	Lig. Utero-ovarico e infundibulopélvico	100	Laparotomía/ laparoscopia
Ucella 2019	Italia	Ensayo clínico	31	31	ICG	Lig. Utero-ovarico e infundibulopélvico	67,7	Laparoscopia
Lago 2020	España	Ensayo clínico	20	20	Tc-m99+ ICG	Lig. Utero-ovarico e infundibulopélvico	100	Laparotomía/ laparoscopia
Total			159	90				

En cáncer de ovario aparentemente inicial, se dan básicamente 2 formas de presentación clínica:

- Masas anexiales sospechosas de malignidad, a las cuales se propone cirugía con estudio intra-operatorio, y si se confirma la malignidad se procede a realizar cirugía de estadificación.
- Hallazgo anatomopatológico en la anatomía patológica diferida no esperado, realizándose en un segundo tiempo quirúrgico la cirugía de estadificación.

Es, por tanto, que proponemos y estudiamos en los trabajos contenidos en esta tesis (estudio piloto, estandarización de la técnica y ensayo clínico) la aplicación de la técnica de ganglio centinela en pacientes con diagnóstico confirmado de malignidad. De esta manera, simplificamos la técnica (realizándose siempre una vez reseçada la masa tumoral) y se evitaría exponer al paciente a la inyección innecesaria de trazadores (en caso inyección previa a estudio intra-operatorio y resultado de benignidad) situación que sin embargo sucede en el ensayo SELLY [98].

4.4 Trazadores

Se han usado distintos trazadores para la técnica de ganglio centinela: Tecnecio 99 nanocoloide (^{99m}Tc), verde indocianina (ICG), tintas azules (azul de metileno, azul isosulfán y azul patente), y CH40 (compuesto químico formado por 10 mg de partículas de carbón de 20 mg de diámetro y 4 mg de pirolidona polivinilo K-30). El radiotrazador ^{99m}Tc es el más frecuentemente usado, precisando para su detección una gamma sonda intra-operatoria, probado la detección unos 15 minutos tras la inyección del mismo. Respecto a este trazador, creemos que es el más fiable, pues al quedarse el ^{99m}Tc atrapado en el ganglio linfático por el tamaño molecular del nanocoloide permite la detección de ganglio de forma más independiente al momento de la inyección. Un abordaje interesante, si bien costoso, es la realización de una linfoscintigrafía, tras la cirugía para asegurar la resección completa de todos los posibles ganglios centinela [92].

Otros trazadores tipo tinta (azul e ICG), realizan una linfografía y no quedan retenidos dentro del ganglio linfático pues dado el tamaño molecular del compuesto escapan al sistema de retención valvular de los ganglios. Por tanto, la desventaja de su uso es que precisa de una visualización directa en todo momento de cómo transcurre la migración desde el punto de punción.

El ICG necesita asimismo de una tecnología de emisión y visualización de luz infrarroja para su detección. Se trata de una partícula que emite fluorescencia ante la exposición a luz infrarroja. Respecto al uso de tintas azules o CH40, son recolectados por los ganglios linfáticos realizando una linfografía al igual que el ICG dado su tamaño molecular, la ventaja es que, a diferencia de este, no precisan de una tecnología específica para su detección. En la mayoría de estudios se empleó ^{99m}Tc exclusivamente o en combinación

con los otros trazadores (tabla 3) presentando el método dual una mejor tasa de detección (100%).

4.5 Sitio de punción

Se han probado diversos sitios de punción, principalmente la corteza ovárica, el meso-ovárico, y los ligamentos infundíbulo-pélvico y útero-ovárico [92-98,100,101]. La combinación más frecuente es la doble inyección en el ligamento infundíbulo-pélvico y útero-ovárico (tabla 3). La tasa de detección de los distintos puntos de punción es diferente siendo del 40-100% para la corteza ovárica, 94-100% para el meso-ovárico y del 67-100% para el ligamento infundíbulo-pélvico y el útero-ovárico.

Respecto a inyección en la corteza ovárica o en el meso-ovárico consideramos que no son oncológicamente seguros pues por la manipulación necesaria para la punción existe un riesgo de yatrogenia, respecto a la rotura del tumor, que hace este tipo de punción oncológicamente menos segura.

4.6 Sistemas de detección

Para la detección intra-operatoria de la radiación- γ emitida por el ^{99m}Tc comúnmente se utilizan gammasondas portátiles. Habitualmente se trata de una sonda gamma portátil o inalámbrica para la localización de nódulos linfáticos centinela, la misma proporciona información precisa en tiempo real al cirujano con respecto a la ubicación del GC. Cuantifica la radiación emitida, mostrando en una pantalla el valor cuantitativo de radiación detectada y guiando al cirujano con una señal acústica modulable cuya sensibilidad puede ser modulada para reducir el “ruido” de fondo. Existen tanto sondas para uso en cirugía abierta como laparoscópicas.

Para la visualización del ICG se utiliza una cámara de detección y software de procesamiento de luz infrarroja pues el ICG es una sustancia colorante fluorescente no radioactiva que emite una luz no visible al ojo humano con longitudes de onda en el espectro del infrarrojo cercano (NIR). Existen diversos modelos en el mercado de diferentes casas comerciales: STORZ[®], STRYKER[®], OLIMPUS[®], etc.

5 Material y métodos

5.1 Plan de investigación

En 2017, a la luz de la evidencia publicada, diseñamos un plan de investigación sobre la técnica centinela en cáncer de ovario de la siguiente manera:

- Estudio piloto de la técnica [100]
- Reporte de la técnica laparoscópica y laparotómica [102,103]
- Ensayo clínico Fase II [101]
- Estudio de ultra-estadificación de pacientes de estudio piloto y ensayo clínico.

Tras la realización del estudio piloto y a la luz de sus resultados llevamos a cabo el ensayo fase II sobre la técnica de ganglio centinela. Durante el mismo, describimos y publicamos cómo realizar la técnica mediante vídeos quirúrgicos. Conviene señalar que en el ensayo SENTOV se realizó un estudio simple de los ganglios centinelas obtenidos, que posteriormente se amplió realizando ultra-estadificación cuando se dispuso de los fondos económicos necesarios para ello. El proyecto fue financiado a través de tres vías distintas: Mediante una campaña de micromecenazgo a través de la plataforma *Precipita*® perteneciente al Ministerio de Educación y Ciencia del Gobierno de España; una beca de la Fundación de Investigación Sanitaria La Fe y por último mediante donaciones de particulares.

5.2 Objetivos

- **Objetivo principal**

El objetivo principal es describir la factibilidad de la realización de la técnica de ganglio centinela en pacientes con cirugía por cáncer de ovario inicial inyectando el trazador en el muñón del ligamento infundíbulo-pélvico y útero-ovárico.

Momento de evaluación del Objetivo Principal: Intra-operatorio

- **Objetivo secundario**

Tasa de detección, localización anatómica de (los) ganglio(s) centinela(s), número de ganglios centinelas detectados.

Momento de evaluación del Objetivo Secundario: Intra-operatorio y tras estudio anatomopatológico.

5.3 Diseño del estudio piloto y ensayo clínico

Éste es un estudio prospectivo, descriptivo, no aleatorizado para evaluar la seguridad de la técnica quirúrgica de ganglio centinela en pacientes con cáncer de ovario inicial y concordancia del resultado entre dos pruebas diagnósticas: Ganglio centinela y linfadenectomía pélvica-para-aórtica.

Incluimos pacientes con diagnóstico de cáncer de ovario en estadio aparente I-II. Describimos la factibilidad de la realización de la técnica de ganglio centinela inyectando el trazador en el muñón del ligamento infundíbulo-pélvico y útero-ovárico. A todas las pacientes se les realizó cirugía de estadificación completa (Histerectomía, doble anexectomía, linfadenectomía pélvica bilateral, linfadenectomía para-aórtica, omentectomía y biopsias peritoneales).

El estudio piloto finalizó tras la inclusión de 10 pacientes, mientras que el ensayo clínico terminó cuando reclutamos 20 pacientes. El tiempo estimado de inclusión fueron 10 meses para el estudio piloto y 18 meses para el ensayo. Toda la investigación se ha realizado en el Hospital Universitario y Politécnico La Fe, donde a las pacientes diana se les ha ofrecido la participación en el estudio.

5.4 Criterios de inclusión/exclusión

Los criterios descritos a continuación fueron los mismos para los pacientes del estudio piloto y para los del ensayo clínico.

Se evaluaron para inclusión 2 tipos de pacientes:

- Pacientes con diagnóstico anatomopatológico de tumoración ovárica maligna en estudio diferido previo y que fueran propuestas para cirugía de estadificación.
- Pacientes con tumoración sospechosa de malignidad con intención de realizar una laparotomía exploradora y biopsia operatoria, y que en el caso de positividad de la misma se fuera a realizar cirugía de estadificación.

Los criterios de exclusión fueron los siguientes:

- No obtención/ revocación del consentimiento informado.
- Resultado benigno en estudio extemporáneo
- Historia previa de cirugía vascular en aorta, cava o vasos pélvicos
- Linfadenectomía pélvica o paraaórtica previa
- Linfoma previo
- Tumor abdomino-pélvico previo
- Reacción alérgica previa al verde indocianina.
- Gestación/ Lactancia

5.5 Procedimientos del estudio

5.5.1 Selección inicial

Se obtuvo el consentimiento informado (CI) antes de realizar cualquier procedimiento relacionado con el estudio piloto y el ensayo clínico.

En comité de tumores ginecológicos se seleccionaron los pacientes propuestos para cirugía por sospecha de cáncer de ovario en estadio aparentemente inicial o diagnóstico previo del mismo propuestos para re-estadificación. Las pacientes que cumplían criterios de inclusión, fueron reclutadas en consulta, donde se les explicó el cometido del estudio y entregó una hoja informativa. Así mismo, si deseaban participar, se obtuvo un consentimiento informado tras referir la paciente entender, aceptar y optar por participar en el estudio. Se obtuvieron en consulta los siguientes datos, completando el CRD:

- Firma del CI (Anexo).
- Revisión de criterios de inclusión y exclusión.
- Datos demográficos.
- Comorbilidades.

No se dio el caso de ninguna paciente incapacitada, por lo que no se precisó la comprensión ni firma de ningún representante legal. Todos los pacientes participantes en el ensayo clínico que firmaron el CI se incluyeron en el registro de selección.

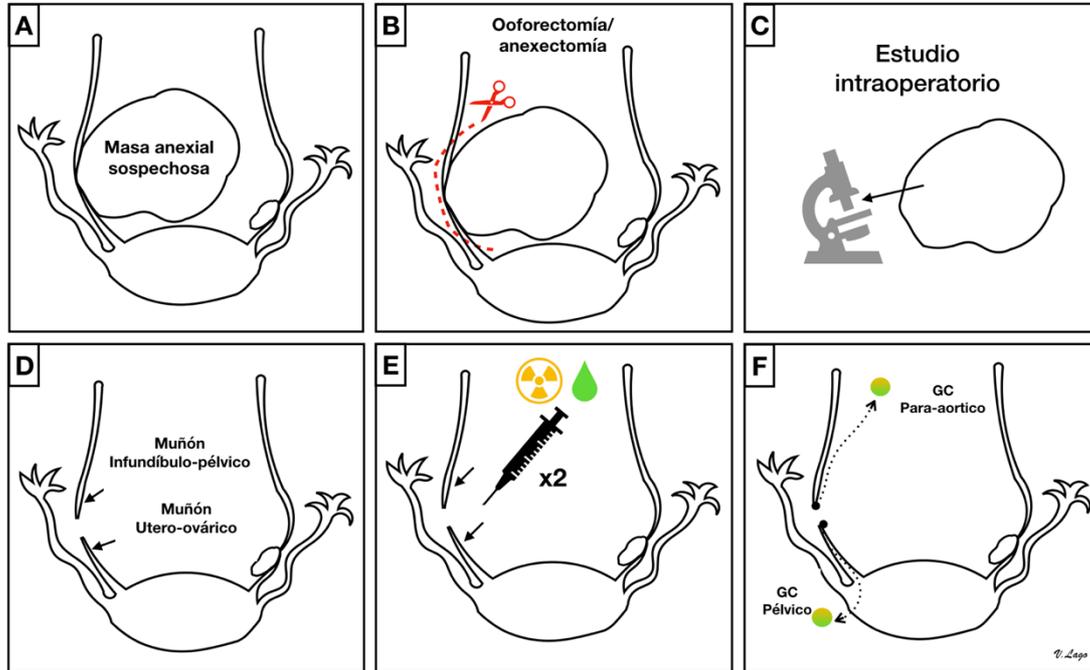
Aquellas pacientes que una vez firmado el CI, no cumplían con los criterios de inclusión, se consideraron fallos de selección, por tanto, fueron retirados del estudio y sustituidos por otras pacientes hasta alcanzar el número de sujetos necesario.

Se revisaron exhaustivamente los informes quirúrgicos de pacientes remitidas para re-estadificación e intervenidas en otros centros. Así mismo se solicitó las laminillas para confirmar el diagnóstico anatomopatológico.

5.5.2 Periodo del estudio

A. Día 0, técnica de ganglio centinela, figura 7 [102,103]:

Figura 7. Técnica de ganglio centinela en cáncer de ovario



A y B: En los casos de no confirmación histológica previa, se realizó la exéresis de masa anexial. **C:** Es espécimen quirúrgico se remitió para estudio intra-operatorio, en caso de malignidad se realizó la técnica del GC. **D:** Los puntos de inyección fueron los muñones de los ligamentos útero-ovárico e infundíbulo-pélvico. **E:** Se inyectó la solución salina con Tc 99 + ICG ó azul de metileno en cada punto de inyección. **F:** Guiados por la señal acústica de la gamma sonda y el sistema de visión infrarroja o mediante visualización directa, realizamos la localización del ganglio centinela mediante una mínima disección acorde al protocolo descrito.

1. Inyección radio fármaco + ICG (imágenes 1 y 2):

Se procedió tras la entrada en la cavidad abdominal (y confirmación de malignidad, si procede) a la administración de 2 inyecciones subperitoneales de 0.2 ml de suero salino con 37 mBq de ^{99m}Tc (Albu-res®, Pharmaceutical Nycomed Amersham, Bruanschweig, Germany), en el muñón del infundíbulo pélvico, así como en el muñón del ligamento útero-ovárico (si no histerectomía previa) utilizándose una aguja de 27G. La inyección fue trans-parietal en caso de que el procedimiento fuera laparoscópico. De forma consecutiva, se inyectó 0.5 ml de ICG (PULSION Medical Systems SE, Feldkirchen, Germany) junto al coloide radioactivo. Se usó una concentración de 1.25 mg/mL diluyendo para ello un vial de 25 mg de ICG en 20 ml de suero. En caso de estudio intraoperatorio, tras la anexectomía se realizó una peritonización para minimizar la posibilidad de extravasación de los trazadores [102-103].

Imagen 1. Detalle inyección ganglio centinela vía laparoscópica

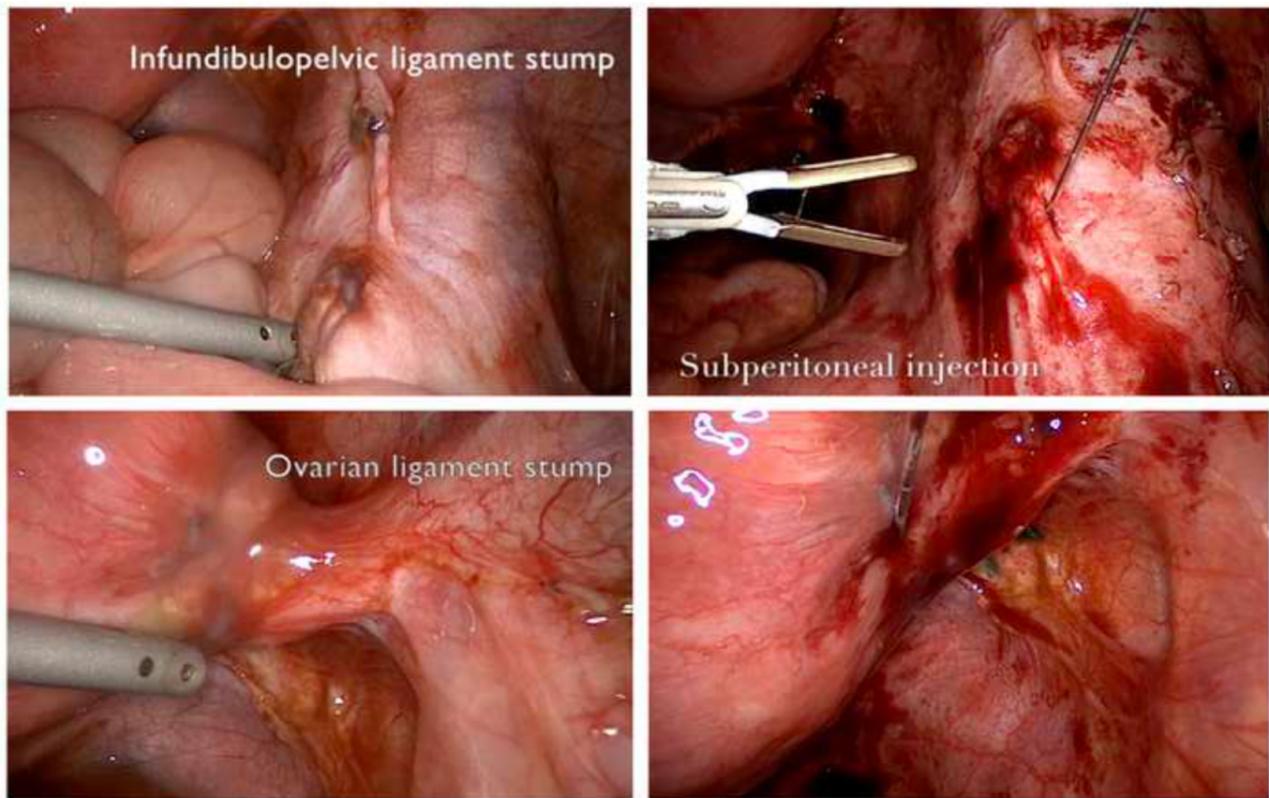
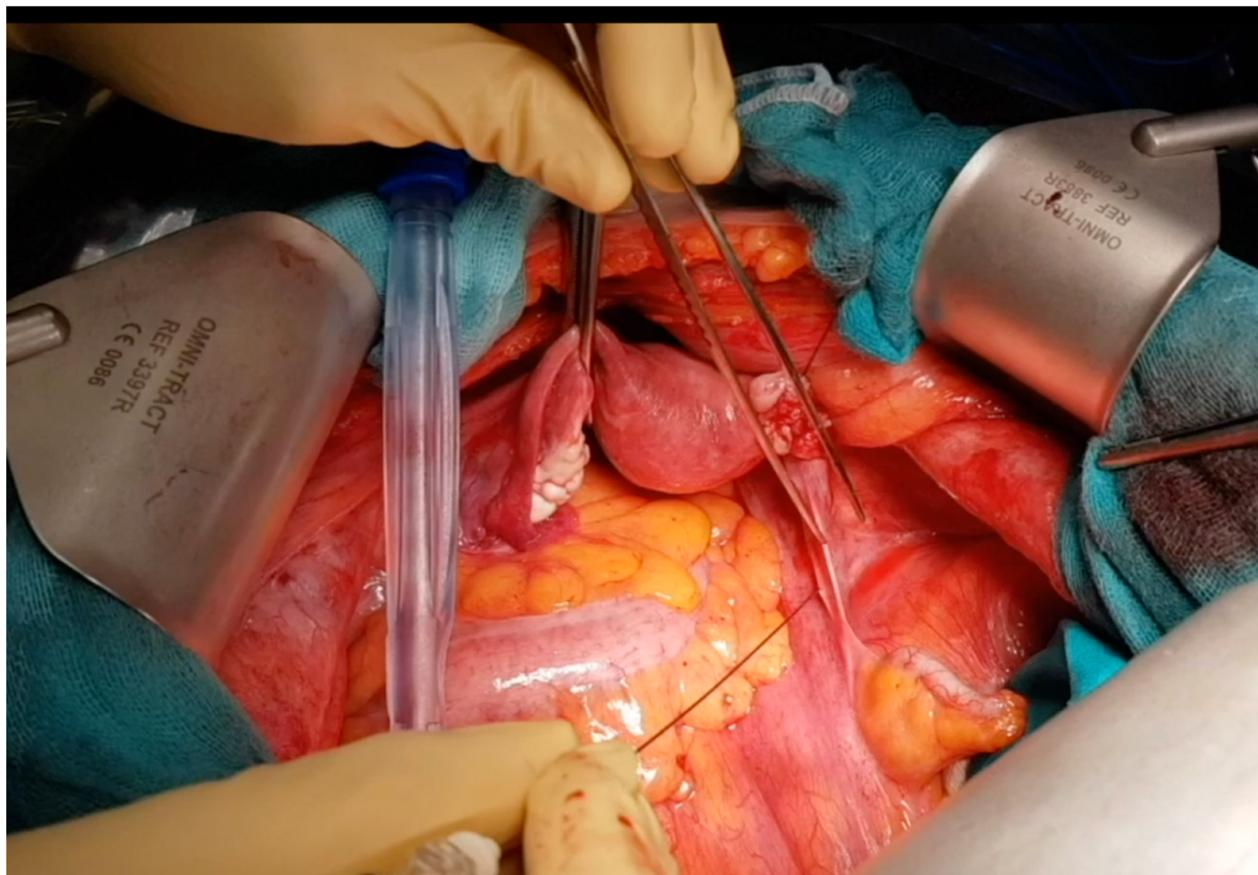


Imagen 2. Detalle inyección ganglio centinela vía laparotómica (Infundibulo-pélvico)



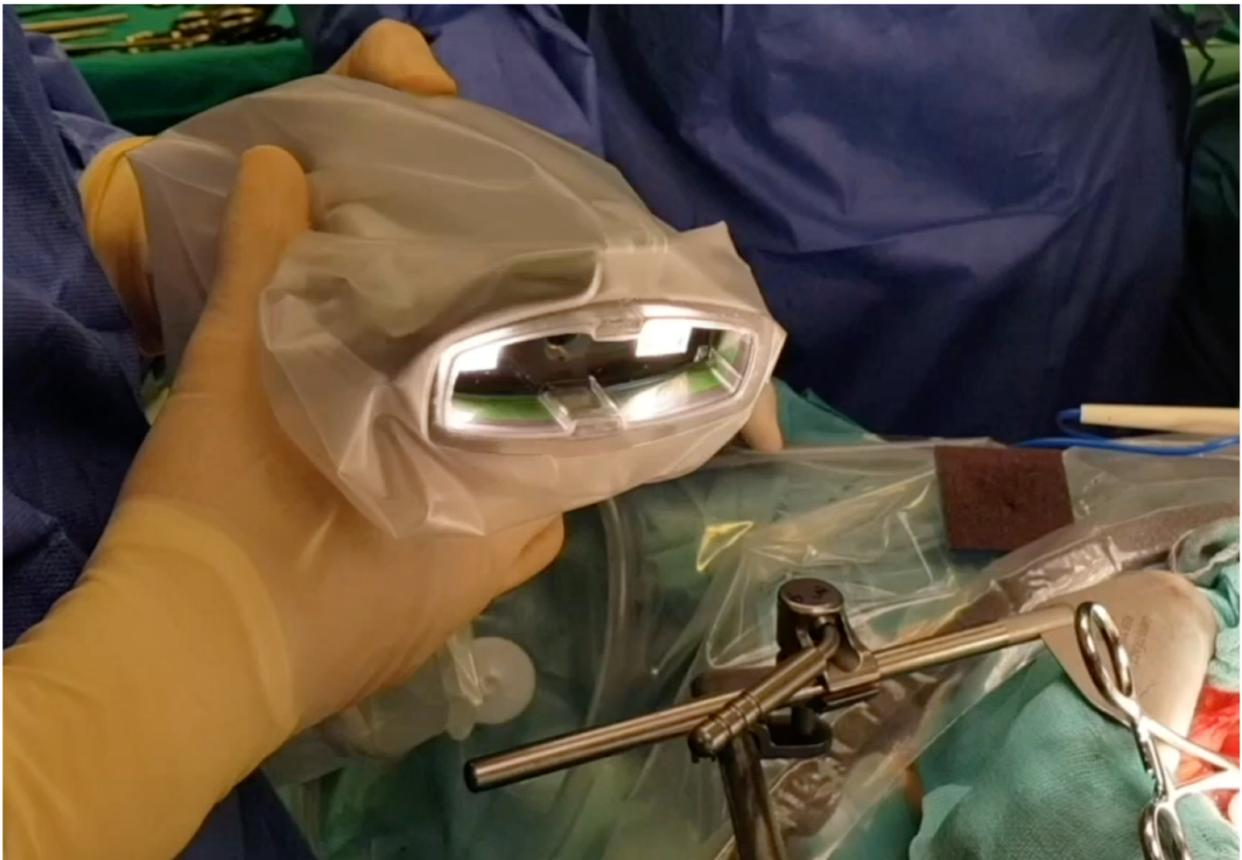
2. Comprobación de la migración del fármaco:

Tras espera mínima de 15 minutos para migración del radiofármaco e ICG, se inició el procedimiento quirúrgico. Mediante gamma cámara portátil se comprobó la migración del radiofármaco y el punto de inyección.

Seguidamente, se procedió a la localización del ganglio/ganglios centinela siguiendo la guía tanto de la señal auditiva de la gamma-cámara (secundaria al nivel de actividad del tecnecio), como por visualización directa del colorante mediante el sistema de visión de ICG (Imagen1 HUB™- OPAL1™ NIR/ICG system; Karl Storz Endoscopy, GmbH, Mittelstrasse, Tuttlingen, Germany y el the SPY-PHI fluorescence imaging platform (Novadaq/Stryker Corp, Kalamazoo, MI, USA; Imagen 3). Se consideró ganglio centinela si el conteo fue al menos 10 veces mayor que el ambiente de irradiación. Respecto al ICG, se considera ganglio centinela el primer ganglio teñido intensamente. Tras su identificación, se procedió a la resección y extracción de todos los ganglios identificados con ambos métodos.

3. Detección y extracción del ganglio(s) centinela(s) (Imágenes 4-6):

Imagen 3. Camara externa de ICG



Mediante una mínima disección para evitar rotura de canalículos linfáticos y extravasación, se procedió a la resección de los ganglios centinela. Todos los ganglios centinela detectados intra-operatoriamente, se catalogaron en función de la zona anatómica en la que se encontraban, clasificándolos en 13 posibles localizaciones: Bifurcación de la arteria iliaca común derecha o izquierda, arteria-vena iliaca externa derecha o izquierda, arteria iliaca común derecha e izquierda, fosa obturatriz derecha e izquierda, parametrio derecho e izquierdo, presacro-bifurcación de la arteria aorta.

Imagen 4. Migración de ganglio centinela pélvico vía laparotómica

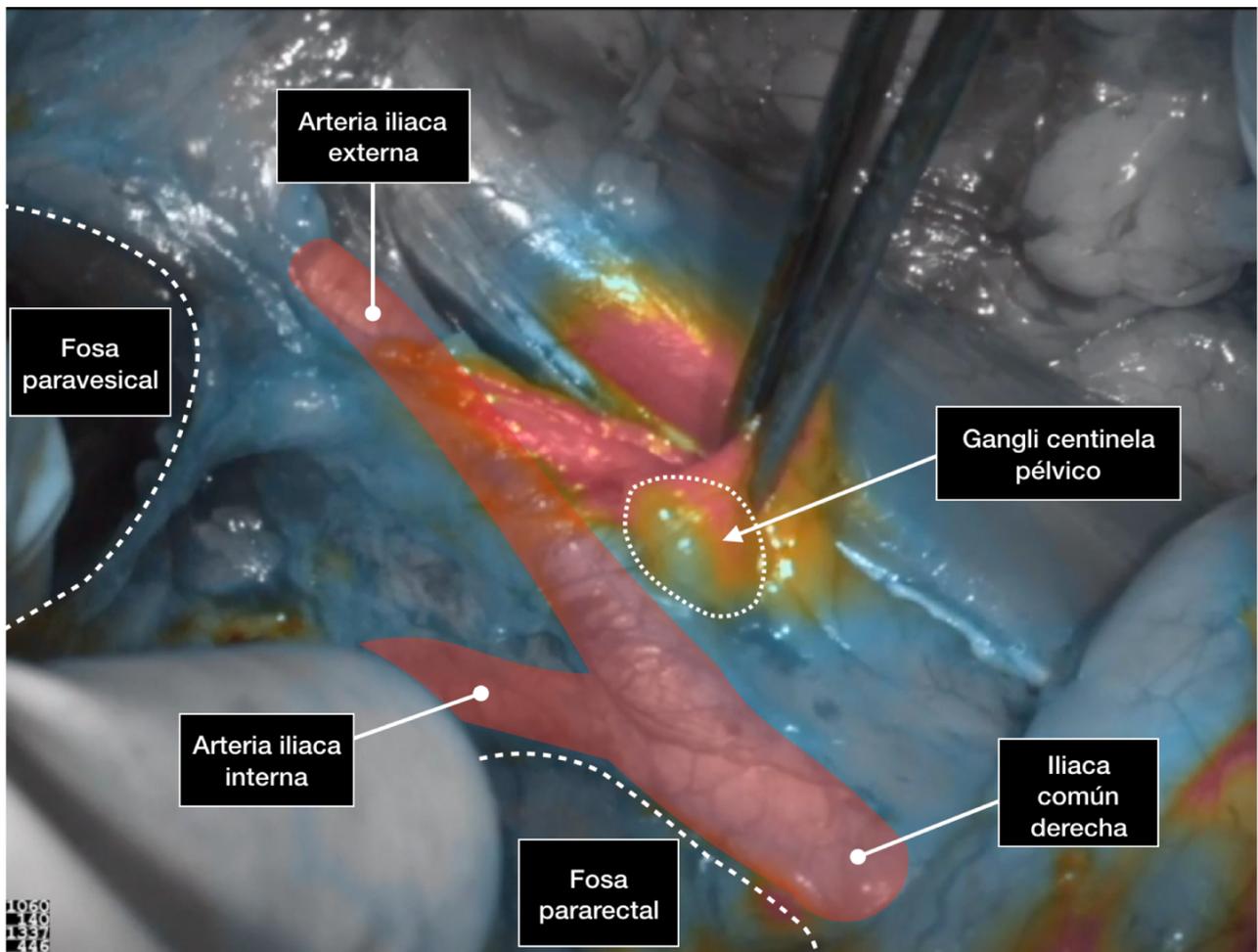


Imagen 5. Migración de ganglio centinela paraortico vía laparotómica

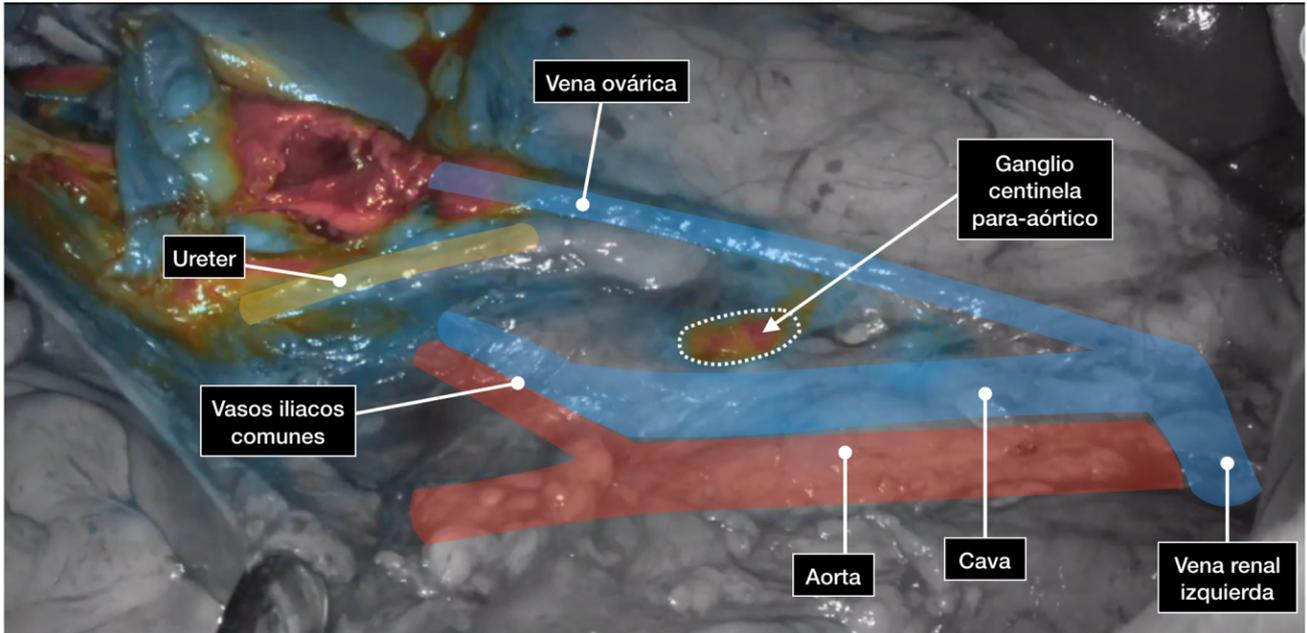
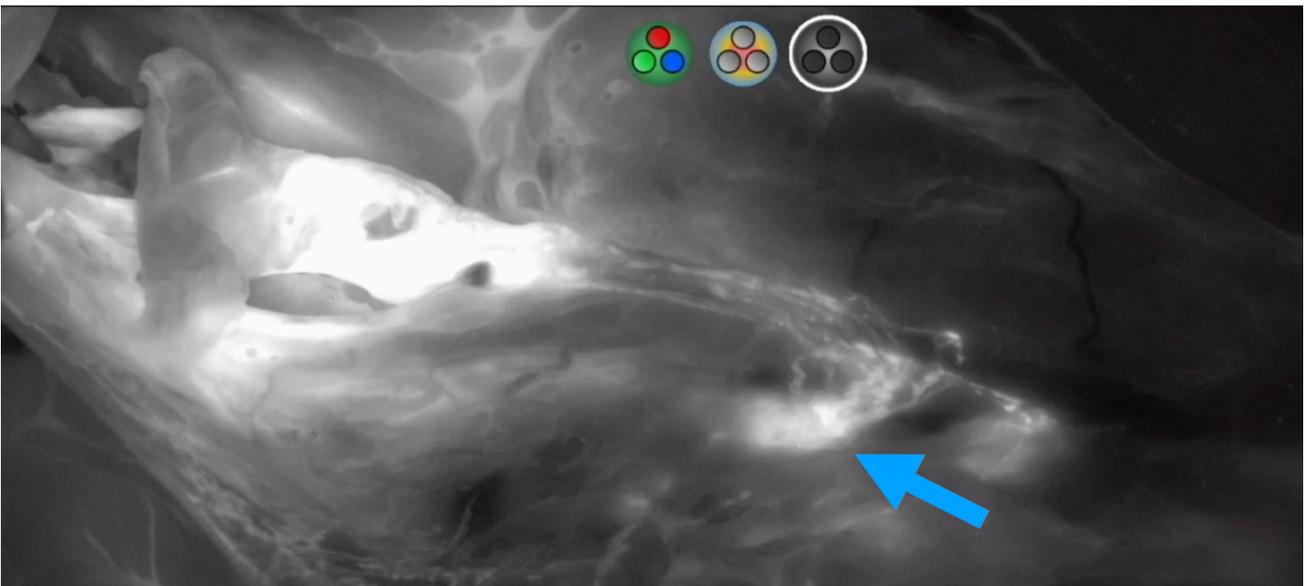


Imagen 6. Detalle migración de ganglio centinela paraortico vía laparotómica



4. Técnica quirúrgica estándar:

Tras ello, se completó el procedimiento de estadificación quirúrgica, mediante lavado peritoneal/ascítico (realizado al inicio de la cirugía tras acceder al abdomen), histerectomía y anexectomía contralateral, linfadenectomía pélvica y para-aórtica, omentectomía, toma de biopsias peritoneales y apendicectomía en tumores mucinosos. En el caso de la linfadenectomía pélvica, se realizó de forma bilateral en todos los casos

desde la arteria ilíaca común hasta la vena circunfleja y nervio obturador caudalmente. Se realizó una linfadenectomía para-aórtica hasta el nivel de las venas renales como límite craneal.

5. Efectos adversos intra-operatorios:

Se procedió a la recogida y notificación de los AA, AAG y SUSAR.

B. Día 30 (+/-1 semana, visita de seguimiento):

6. Resultados estudio anatomopatológico:

Se realizó el análisis macroscópico y microscópico de las piezas obtenidas de la cirugía de estadificación, y se revisaron las laminillas anatomopatológicas de tumores intervenidos en otros centros. Los ganglios considerados centinela fueron inspeccionados y analizados minuciosamente por el patólogo en estudio diferido. Cada nódulo linfático fue fijado en formol libre de grasa y cortado en su diámetro axial máximo. En el caso de los ganglios centinela, para la ultra-estadificación se realizaron cortes cada 200 micras siendo fijada cada sección con hematoxilina-eosina. En caso de positividad, se analizaron las secciones inmediatamente adyacentes, para determinar el tamaño de la metástasis ganglionar. En caso de no encontrar tumor en dichos cortes, se amplió el análisis con técnicas de inmunohistoquímica.

7. Efectos adversos < 30 días:

Se procedió a la anamnesis dirigida, recogida y notificación, en caso de proceder, de los AA, AAG y SUSAR.

5.6 Evaluaciones

- Selección inicial:

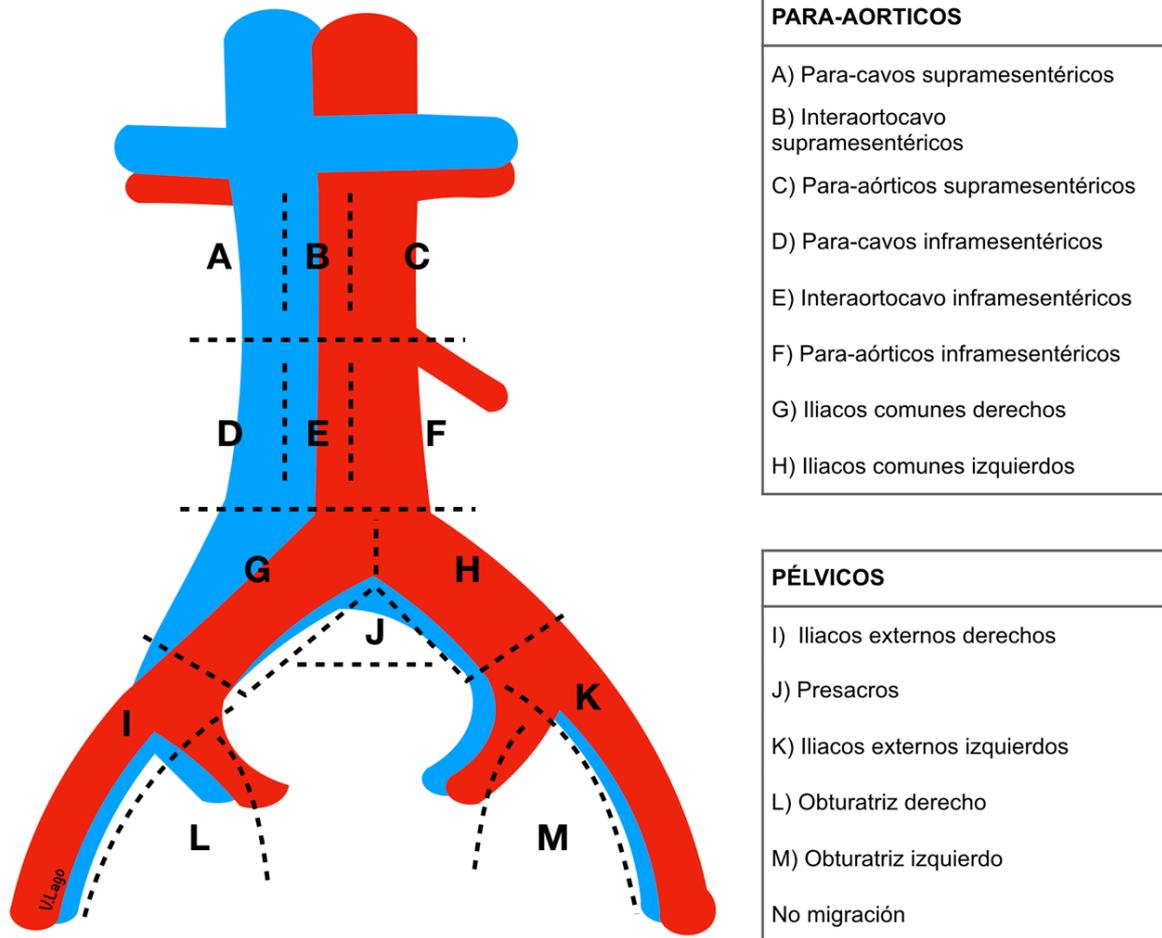
Tras identificar los criterios de inclusión/exclusión y explicar adecuadamente a la paciente el estudio y obtener la firma del CI, con el objetivo de describir la muestra se recogieron las siguientes variables: Edad, IMC, diagnóstico (confirmado/sospecha), cirugía previa, estadio FIGO aparente, Ca 125.

- Día 0

Con el objetivo principal de describir la factibilidad de la realización de la técnica de ganglio centinela en pacientes con cirugía previa de ovario inyectando el trazador en el muñón del ligamento infundíbulo-pélvico y útero-ovárico, se recogerán los siguientes datos intra-operatorios: Ascitis, tamaño tumoral (medido por TAC), localización tumoral, lugar de inyección, intervalo inyección-detección, número de ganglios detectados (con ^{99m}Tc , con, ICG o ambos), localización anatómica del centinela, número de ganglios centinelas detectados, intensidad de la señal radioactiva de la gamma-cámara, procedimiento quirúrgico realizado. Así mismo, se registraron y comunicaron los acontecimientos adversos.

La clasificación anatómica de localización de los ganglios centinela, fue la representada en la figura 8.

Figura 8. Clasificación anatómica de los ganglios centinela



- Día 30 (+/-1 semana, visita de seguimiento)

En consulta de ginecología oncológica se comunicó a la paciente el resultado del estudio anatomopatológico. Para determinar la tasa de realización de la técnica, localización anatómica de (los) ganglio(s) centinela(s), número de ganglios centinelas detectados, se recogieron los siguientes datos:

- Tipo histológico.
- Clasificación Binaria.
- Grado histológico.
- Invasión linfovascular.
- Lavado peritoneal.
- Estadio FIGO final.
- Localización afectación tumoral (Útero, trompas, peritoneo, apéndice, omento).

- Número de ganglios pélvicos derechos obtenidos.
- Número de ganglios pélvicos izquierdos obtenidos.
- Número de ganglio para-aórticos obtenidos.
- Número final de ganglios centinelas obtenidos (Comprobar localización).
- Número de ganglios pélvicos derechos no centinela metastásicos.
- Número de ganglios pélvicos derechos centinela metastásicos.
- Número de ganglios pélvicos izquierdos no centinela metastásicos.
- Número de ganglios pélvicos izquierdos centinela metastásicos.
- Número de ganglios para-aórticos no centinela metastásicos.
- Número de ganglios para-aórticos centinela metastásicos.

Así mismo, se registraron y comunicaron los acontecimientos adversos < 30 días

5.7 Notificación de acontecimientos adversos

Definiciones:

Dado que el estudio principal de esta tesis (SENTOV) se trata de un ensayo clínico fase II (sobre seguridad de la técnica) a continuación se puede encontrar la definición de cada uno de los acontecimientos adversos y reacciones:

Acontecimiento adverso: Un acontecimiento adverso (AA) es cualquier aparición médica desfavorable en un paciente o paciente de ensayo clínico al que se administra una medicación y que no tiene necesariamente una relación causal con este tratamiento.

Cualquier empeoramiento en la gravedad o frecuencia de una enfermedad concomitante o cualquier nueva enfermedad diagnosticada en el periodo del ensayo deben considerarse AA.

Acontecimiento adverso grave: Un acontecimiento adverso grave (AAG) es cualquier aparición médica desfavorable que da como resultado la muerte, que es potencialmente mortal, que requiere hospitalización, que da como resultado discapacidad / incapacidad persistente o significativa o que es medicamente importante. La propia muerte no es un AA sino más bien el desenlace de un AA, que debe describirse usando terminología médica. Potencialmente mortal se refiere a un acontecimiento en el que el paciente está

en riesgo de morir en el momento del acontecimiento. No se refiere a un acontecimiento que hipotéticamente podría haber causado la muerte si hubiera sido más intenso. La hospitalización del paciente incluye un ingreso para la noche, aunque la duración de la hospitalización sea de menos de 24 horas.

Se considera que es médicamente importante si, a juicio médico, no son potencialmente mortales de manera inmediata ni dan como resultado la muerte o la hospitalización pueden poner en peligro al paciente o pueden requerir intervención para evitar uno de los otros desenlaces enumerados en la definición anterior, deben considerarse graves.

Acontecimiento adverso no grave: Un AA no grave es cualquier AA que no cumple con los criterios anteriores.

Reacción adversa: Una reacción adversa (RA) es cualquier respuesta desfavorable y no intencionada al medicamento que se sospecha que tiene una relación causal con el tratamiento.

Reacción adversa grave inesperada sospechada: Una reacción adversa grave inesperada sospechada (SUSAR) es una RA grave, cuya naturaleza o intensidad no es coherente con el prospecto para un producto autorizado, como, por ejemplo:

- Acontecimientos adversos relacionados con signos vitales y valores de laboratorio anómalos.
- Un signo vital o valor de laboratorio anómalo es cualquier anomalía / cambio desde la selección que sugiere una enfermedad y/o toxicidad de órgano y es de una intensidad que requiere tratamiento activo, es decir, cambio de la dosis, interrupción del fármaco, tratamiento médico, seguimiento más frecuente o investigación de diagnóstico.

Si no se notifica, debe documentarse el motivo en los datos fuente. Quedando a criterio del investigador repetir la investigación clínica dentro de un periodo de tiempo razonable basándose en el criterio médico.

Clasificación

Evaluación de la gravedad e intensidad

El investigador (VLL) fue el responsable de la evaluación de la intensidad. El grado de intensidad es una observación clínica y describe la intensidad del acontecimiento según las tres categorías siguientes:

- Leve: Síntomas transitorios, sin interferencia con las actividades diarias del paciente.
- Moderado: Síntomas marcados, interferencia moderada con las actividades diarias del paciente.
- Grave: Interferencia considerable con las actividades diarias del paciente.

Evaluación de la causalidad

El investigador (VLL) fue el responsable de la evaluación del grado de relación. Los siguientes puntos se tuvieron en cuenta para la evaluación de la relación:

Relación causal razonable

Hay una relación causal razonable entre una especialidad médica en investigación y el AA:

- Secuencia temporal con la administración del fármaco
- El acontecimiento puede atribuirse completamente a la administración del medicamento
- Acción farmacológica conocida del medicamento
- Pruebas específicas disponibles (prueba de alergia positiva, anticuerpos, metabolitos)
- Como reacción adversa al fármaco en la información del producto (prospecto)
- Notificado en la bibliografía como una posible reacción adversa
- Eliminación de la exposición

- Nueva exposición positiva (el acontecimiento reaparece al reiniciar la exposición a la medicación)
- No explicado de otro modo por el estado clínico del paciente ni la historia médica ni por otros agentes / terapias concomitantes, etc.

Sin relación causal razonable

No hay una relación causal razonable entre la especialidad médica en investigación y el AA:

- No hay secuencia temporal razonable con la administración del fármaco
- El acontecimiento se explica por varios otros factores tales como el estado clínico del paciente, la historia médica, la nutrición u otros agentes / terapias concomitantes
- La etiología se ha aclarado y no está de ninguna manera relacionada con la medicación
- No existe motivo para sospechar una relación causal con la medicación y
- Las investigaciones han establecido esto sin dejar ninguna duda razonable

Para la documentación de la causalidad se utilizaron los siguientes parámetros según los parámetros de causalidad del OMS-UMC:

- Probable: Buenos motivos y documentación suficiente para suponer una relación causal
- Posible: Una relación causal es concebible y no puede descartarse
- Improbable: El acontecimiento está lo más probablemente relacionado con una etiología distinta a la medicación en estudio
- No relacionado: Buenos motivos y documentación suficiente para excluir una relación causal

Evaluación del resultado

El investigador (VLL) fue el responsable de la evaluación del resultado, teniéndose en

cuenta las siguientes categorías de desenlace:

- Recuperado sin secuelas: Totalmente recuperado o el estado ha vuelto al nivel observado en el nivel inicial
- Recuperado con secuelas: Como resultado del AA, el paciente padece discapacidad / incapacidad persistente y significativa (por ejemplo, se quedó ciego, sordo o parálítico)
- Mejorado, pero aún no recuperado
- Todavía en curso (no recuperado)
- Muerte
- Desconocido

Deberes del investigador

El investigador (VLL) tuvo que registrar en el CRD cualquier acontecimiento adverso (grave o no grave) tanto si se clasifica como relacionado con la medicación del estudio como si no, que se produjo en los pacientes del ensayo clínico (incluyendo periodos observacionales, antes y después del tratamiento).

Se realizó un seguimiento de los AA por el investigador y se documentarán en el CRD hasta 28 días tras el final del periodo de tratamiento. Todos los AAG se notificarán en cuanto el investigador tuvo conocimiento del AAG, pero no más de 24 horas después de tener conocimiento del acontecimiento.

Notificación de acontecimientos adversos

Se registraron todos los acontecimientos que cumplían con la definición de un AA y que se produjeron dentro del periodo desde que el paciente firmó el formulario de consentimiento informado y hasta 28 días después del final del tratamiento. El investigador fue responsable de notificar los AA que se produjeron durante todo el periodo del ensayo, incluyendo la fecha de inicio y de detención, la intensidad, el transcurso del AA junto con el desenlace y cualquier tratamiento requerido.

El investigador tuvo que registrar todos los AA en el formulario de acontecimiento adverso convencional. El investigador sólo registró un AA por formulario. Para los AAG, también se cumplimentó el formulario de acontecimiento adverso grave. El investigador registró cada signo y síntoma y un diagnóstico. El investigador evaluó la gravedad y la causalidad de los AA.

Notificación de acontecimientos adversos graves

El investigador notificó todos los AAG inmediatamente (en el plazo de 24 horas) tras obtener conocimiento del acontecimiento. El informe se comunicó al promotor mediante informes detallados por escrito.

Seguimiento de acontecimientos adversos

Durante y tras la participación de un paciente en el ensayo clínico, el investigador y la institución garantizamos que la atención médica adecuada al paciente para cualquier AA incluyendo valores de laboratorio clínicamente significativos relacionados con el ensayo. El investigador y la institución informamos al paciente cuando se necesitó atención médica para cualquier enfermedad intercurrente.

Realizamos un seguimiento de todos los AA clasificados como graves o intensos y posible / probablemente relacionados con el medicamento en estudio hasta que el paciente se recuperó, se recuperó con secuelas o su muerte, y hasta que todas las consultas relacionadas con los AA se resolvieron. Realizamos un seguimiento de todos los demás AA hasta que el paciente se hubo recuperado o hasta 28 días después del fin del tratamiento, lo que primero ocurriera, y hasta que se resolvieron todas las consultas relacionadas con AA para el paciente.

Los pacientes que interrumpieron el ensayo (ya sea según el programa o prematuramente) con los siguientes AA notificados que aún no se hubieran resuelto se evaluaron hasta que se aclaró el desenlace:

- AAG (gravedad según el investigador)

- AA no graves sólo si están probable o definitivamente relacionados con la medicación del estudio según la evaluación de la causalidad por el investigador
- Todos los AA que conduzcan a la interrupción prematura del paciente

Se realizó un seguimiento del AA hasta la normalización, la vuelta al valor del nivel inicial o la decisión del investigador de que se ha producido un cambio permanente. Así mismo, realizamos las investigaciones de seguridad adicionales que fueron necesarias para caracterizar el estado del AA. Todos los esfuerzos para solicitar información de seguimiento fueron documentados en los datos fuente.

5.8 Análisis estadístico

5.8.1 Recolección de datos

Los datos se recopilaron en una base de datos del paquete estadístico SPSS (versión 20, SPSS Inc., Chicago IL) para ser analizada posteriormente. Las variables de estudio se presentarán mediante la estadística descriptiva como mediana ([RIQ; rango intercuartílico]) o media \pm desviación estándar (DE) para las variables continuas (en función del comportamiento paramétrico). Para las variables cualitativas se utilizarán las frecuencias absolutas o relativas.

Para el análisis estadístico, se utilizará el test de prueba Chi cuadrado y el test T de Student para analizar las diferencias significativas entre las variables continuas; teniendo en cuenta, en todo caso, que se establecerá un nivel de significación de $p < 0,05$ para todas las pruebas realizadas. Analizaremos los resultados de la biopsia selectiva de ganglio centinela frente a la pieza de linfadenectomía pélvica para-aórtica (anatomía patológica definitiva) para determinar la sensibilidad, la especificidad, valor predictivo positivo y valor predictivo negativo de los grados de clasificación.

5.8.2 Cálculo del tamaño muestral

Para el estudio piloto no se realizó estimación muestral al tratarse de un estudio exploratorio y descriptivo de la técnica. Para el ensayo clínico, se ha estimado que, con 20 pacientes, asumiendo una tasa de migración del 95%, sería suficiente para establecer con un 95% de confianza el mínimo para la tasa de migración en un 75%. La estimación

del tamaño muestral basado en el ensayo clínico de Kleppe et al [95] (Trial registration number: NL40323.068.12): En el cual se exploró la técnica en 21 pacientes, de los cuales solo en 6 se confirmó malignidad, encontrando 1 metástasis ganglionar en uno de ellos (16% de metástasis ganglionares). Con un grupo de 20 pacientes evaluables, el estudio es suficientemente grande para contestar a la pregunta de si el ganglio centinela puede ser detectado cuando se inyecta en los ligamentos ováricos.

5.8.3 Análisis

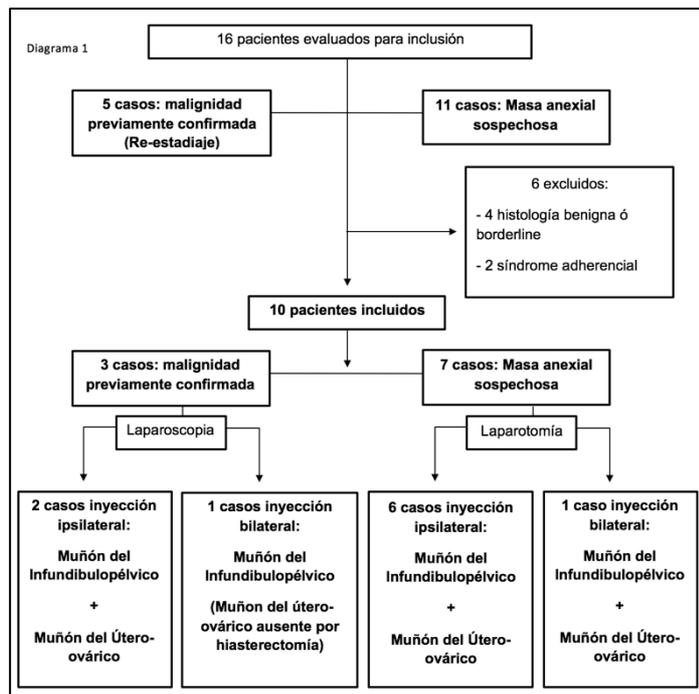
Los datos se resumirán mediante media, desviación típica, y rango en el caso de variables continuas y mediante frecuencias relativas y absolutas en el caso de variables categóricas. Se estimaron intervalos de confianza al 95% para las tasas de migración y del ganglio centinela [106].

6 Resultados

6.1 Estudio piloto [100]

Pacientes y cirugía (tabla 4)

Dieciséis pacientes fueron considerados para su inclusión. Seis de ellos fueron excluidos por las siguientes razones: 4 casos debido a un resultado benigno del examen intra-operatorio y 2 casos debido a la incapacidad de identificar el punto de inyección debido a la presencia de un síndrome de adherencia grave (Diagrama 1). Finalmente, la técnica del ganglio centinela se realizó en diez pacientes de las enroladas en el estudio piloto.



La edad media (DE) en el momento del diagnóstico fue de 45 (\pm 13,3) años. El IMC (DE) fue de 24,9 (\pm 4,9). En los casos en que no se había realizado cirugía previa, la malignidad se confirmó mediante un estudio intra-operatorio (tabla 4). El abordaje fue laparoscópico en tres casos y la laparotomía en los otros siete casos debido al tamaño del tumor (tabla 5). En un caso, se realizó histerectomía y anexectomía bilateral durante la cirugía previo al estudio intra-operatorio (debido al riesgo de rotura tumoral). El tamaño medio del tumor (DE (rango)) fue de 162 mm [\pm 66 (75-250)] en el momento del diagnóstico.

Tabla 4. Características basales de los pacientes (estudio piloto)	
Edad [Media +/- DE (Rango)]; años	45 +/-13.3 (26-74)
IMC [Media +/- DE (Rango)]; kg/m ²	24,9 +/-4,9 (20,9-35,2)
Ca 125 [Media +/- DE (Rango)]; UI/ml	532 +/- 710 (6-1379)
Diagnóstico, n (%)	
Preoperatorio	3 (30)
Intra-operatorio	7 (70)
Cirugía previa, n (%)	
No	7 (70)
Anexectomía unilateral	1 (10)
Anexectomía bilateral	1 (10)
Anexectomía bilateral + Histerectomía	1 (10)
Estadio FIGO aparente, n (%)	
IA	6 (60)
IB	1 (10)
IC	2 (20)
IIA	1 (10)
IMC: Índice de Masa Corporal; FIGO: The International Federation of Gynecology and Obstetrics	

Técnica ganglio centinela (tabla 5).

En ocho casos, se inyectó ^{99m}Tc + ICG intra-operatoriamente en el muñón del ligamento útero-ovárico. En los otros casos, no se inyectó porque se había realizado hysterectomía previamente o durante el estudio intra-operatorio. Con respecto al muñón del ligamento infundíbulo-pélvico, la inyección se realizó en todos los casos: Inyección unilateral en ocho casos e inyección bilateral en otros dos casos debido a la afectación tumoral de ambos ovarios. No hubo efectos farmacológicos adversos o clínicamente detectables en ninguno de los diez sujetos. A los 0, 15 y 30 minutos tras la inyección, tanto el punto de inyección como los campos pélvicos y para-aórticos se evaluaron de forma intra-operatoria con una gamma-sonda y el sistema de visión ICG.

Se detectaron ganglios centinelas en la región pélvica y/o para-aórtica en diez (100%) y nueve (90%) casos utilizando la gamma-sonda y la cámara ICG, respectivamente. Las tasas de migración y distribución de trazadores en la región pélvica fueron 87,5% (7/8) y en la región para-aórtica del 70% (7/10). El mapa de distribución de los ganglios centinelas detectados se muestra en la figura 9. El número medio de ganglios centinela resecaados fue de $2,55 \pm 1,6$ (Rango 1-6): con una media de $1,86 \pm 1,35$ (0-4) ganglios en la región pélvica y 1.50 ± 1.41 ganglios (rango 0-4) en la región para-aórtica. El tiempo medio desde la inyección hasta la resección de los ganglios centinela fue de 54 ± 31 min (rango 25-120).

Figura 9. Distribución de los ganglios centinela [% (n)]

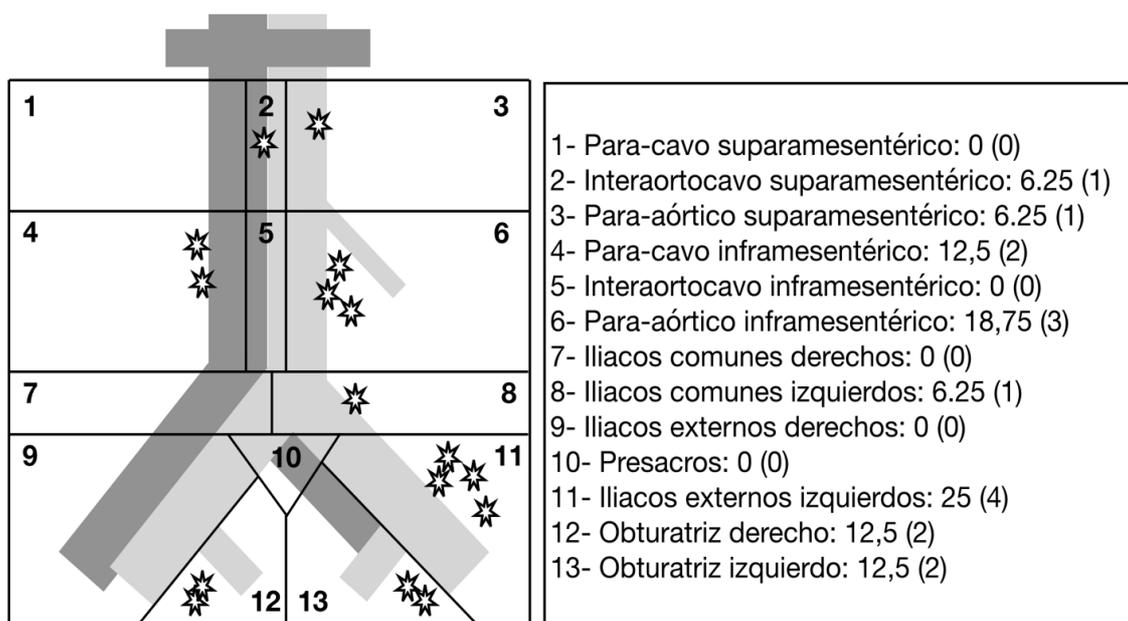


Tabla 5. Datos operatorios y resultados de la técnica de ganglio centinela (estudio piloto)	
Ascitis [Media +/- DE (Rango)]; ml	400 +/- 978,5 (0- 3000)
Vía de abordaje, n (%)	
Laparoscopia	3 (30)
Laparotomía	7 (70)
Tamaño tumoral máximo [Media +/- DE (Rango)]; mm	162 +/-66 (75-250)
Complicaciones intra-operatorias, n (%)	
Lesión vascular	1 (10)*
Tiempo quirúrgico [Media +/- DE (Rango)]; min	262 +/- 49 (210-305)
Punto de inyección, n (%)	
Muñón ligamento Útero-ovárico	
No aplicable (histerectomía previa)	2 (20)
Unilateral	7 (70)
Bilateral	1 (10)
Muñón ligamento infundíbulo-pélvico	
Unilateral	8 (80)
Bilateral	2 (20)
Tasa de detección GC, n (%)	
Tc-m99	10 (100)
ICG	9 (90)
Migración, n (%)	
Pélvico y /o Para-aórtico	10 (100)
Pélvico	7 (87.5)
Para-aórtico	7 (70)
Tiempo hasta detección [Media +/- DE (Rango)]; min	54 +/-31 (25-120)
Nº de GC resecaos [Media +/- DE (Rango)];	
Pélvico y /o Para-aórtico	2,55 +/- 1.6 (1-5)
Pélvicos	1,86 +/-1.35 (0-4)
Para-aórticos	1,50 +/-1.41 (0-4)
GC: Ganglio centinela; ICG: Verde indocianina.	
*Durante la linfadenectomía, no durante la técnica de GC	

Datos histológicos (tabla 6).

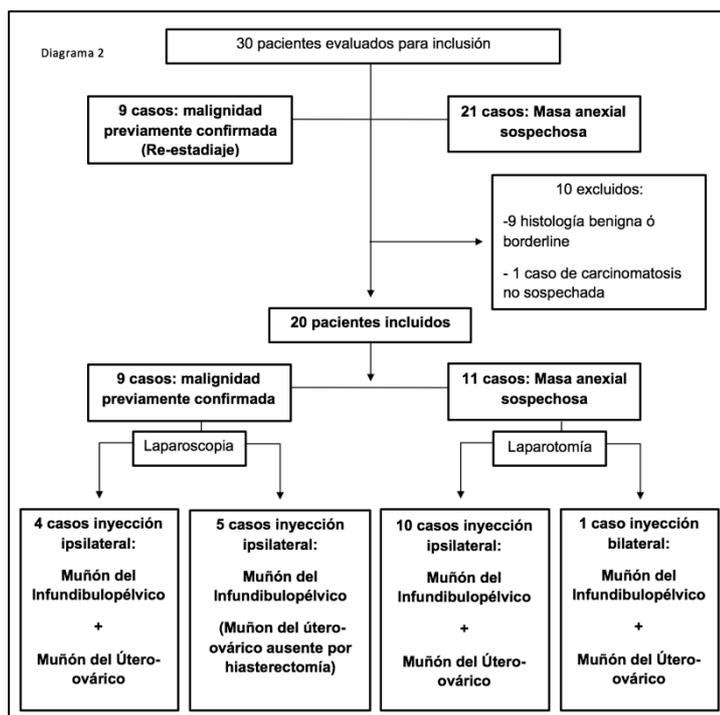
Respecto al resultado de anatomía patológica definitiva, los histotipos finales fueron: Seroso (seis casos), endometriode (un caso) y células claras (tres casos). De estos, el 20% (2/10) fueron clasificados como de bajo grado/G1 y el 80% (8/10) como de alto grado/G3. El número medio de ganglios linfáticos totales resecados (centinela + no centinela) fue 18 ± 6 (rango 12-30) y 20 ± 9 (rango 9-34) en los campos pélvicos y para-aórticos, respectivamente (tabla 6). El estadio final de FIGO fue IA en un caso (10%), IC (no hubo roturas intraoperatorias) en cinco casos (50%) e IIA en un paciente (10%). Atendiendo a qué pacientes fueron supra-estadificados: Dos pacientes pasaron al estadio FIGO IIIA1 debido a metástasis en los ganglios linfáticos. Una de ellas debido a la presencia de enfermedad metastásica encontrada en un ganglio centinela pélvico, siendo el resto de ganglios y estadificación negativa. La otra paciente presentó un ganglio para-aórtico positivo, decir que esta paciente solo tuvo migración de ganglio centinela en la pelvis y no en el territorio para-aórtico. Una tercera paciente fue supra-estadificada a un estadio FIGO IIIA2 debido a la presencia de enfermedad microscópica en el epiplón.

Tabla 6. Datos histológicos finales	
Grado tumoral, n (%)	
Bajo (G1)	2 (20)
Alto (G3)	8 (80)
Histología, n (%)	
Seroso	6 (60)
Endometrioide	1 (10)
Células claras	3 (30)
ILV, n (%)	
No	8 (80)
Sí	2 (20)
Estadio FIGO final, n (%)	
IA	1 (10)
IC	5 (50)
IIA	1 (10)
IIIA1 (Metástasis ganglionar)	2 (20)
IIIA2 (Enfermedad microscópica en omento)	1 (10)
Nº total de ganglios resecaados [Media +/- DE (Rango)]	
Pélvicos	18 +/- 6 (12-30)
Para-aórticos	20 +/- 9 (9-34)
Ganglios metastásicos, n (%)	
GC pélvico	1 (10)
Ganglio no centinela pélvico	0 (0)
GC Para-aórtico	0 (0)
Ganglio no centinela para-aórtico *	1 (10)
LVI: Invasión linfovascular; FIGO: The International Federation of Gynecology and Obstetrics; GC: Ganglio centinela	
* El ganglio centinela para-aórtico fue en una paciente en la que no hubo migración desde el punto de inyección en el muñón del infundíbulo-pélvico.	

6.2 Ensayo clínico [101]

Pacientes y cirugía (Tabla 7)

La técnica del ganglio centinela se realizó en 20 de 30 pacientes consideradas para inclusión (Diagrama 2). La edad media al diagnóstico fue de $50 \pm 24,4$ años. El IMC fue de $24,5 \pm 4,8$ kg / m². Con respecto al antígeno de Ca 125, en 13 pacientes (65%) se incrementó sobre los niveles normales. Nueve pacientes (45%) habían sido previamente operadas, en



otros centros, desde donde fueron derivadas por malignidad confirmada. Los otros 11 pacientes (55%) presentaron una masa anexial sospechosa que no se confirmó como un tumor maligno hasta el examen intra-operatorio.

El abordaje quirúrgico fue laparoscópico en los 9 casos (45%) de tumor maligno previamente confirmado y laparotomía en los otros 11 casos (55%) con un tumor maligno sospechoso. El tamaño medio del tumor fue $108,7 \pm 72,7$ mm en el momento del diagnóstico (Medido por TAC). En cuanto a la lateralidad del tumor, fue correcta en 9 pacientes (45%), izquierda en 10 pacientes (50%) y bilateral en 1 paciente (5%). El tiempo quirúrgico fue de 275 ± 29 minutos (de incisión a cierre). Hubo 2 pacientes (10%) con complicaciones intra-operatorias. Ambas sufrieron una lesión vascular venosa durante la linfadenectomía y no durante el procedimiento de ganglio centinela. La lesión fue reparada intra-operatoriamente sin necesidad de transfusión de sangre o re-intervención posterior.

Tabla 7. Características basales y quirúrgicas de las pacientes (Ensayo clínico)	
Diagnóstico; n (%)	
Confirmado	9 (45)
Sospecha	11(55)
Edad [Media +/- DE (Rango)]; año	50+/-9 (35-68)
IMC [Media +/- DE (Rango)];; kg/m2	24,5+/-4,8
Cirugía previa; n (%)	
No	11(55)
Anexectomía unilateral	4 (20)
Anexectomía bilateral	1 (5)
Anexectomía bilateral + Histerectomía	4 (20)
Ca 125 [Media +/- DE (Rango)]; IU/mL	155,6+/-241 (6.9-818)
Ca 19.9 [Media +/- DE (Rango)]; IU/mL	114,7+/-204 (2-875)
ASA score; n (%)	
I-II	17.0 (85)
Vía de abordaje; n (%)	
Laparoscopia	9 (45)
Laparotomía	11 (55)
Tipo de cirugía; n (%)	
Diagnóstico intra-operatorio + Estadificación quirúrgica	11 (55)
Re- estadificación	9 (45)
Tamaño tumoral máximo [Media +/- DE (Rango)]; mm	108,7 +/-72,7 (2-250)
Acitis [Media +/- DE (Rango)]; ml	77,5 +/- 103 (0-400)
Localización tumoral (lateralidad)	
Izquierdo	10 (50)
Derecho	9 (45)
Bilateral	1 (5)
Pérdida hemática estimada [Media +/- DE (Rango)]; ml	257,5 +/- 114 (100-500)
Tiempo quirúrgico [Media +/- DE (Rango)]; min	275+/-29 (210-320)
Complicaciones intraoperatorias; n (%)	
Lesión vascular	2 (10)*
IMC: Índice de Masa Corporal; FIGO: The International Federation of Gynecology and Obstetrics	
* Durante la linfadenectomía, no durante la técnica de ganglio centinela.	

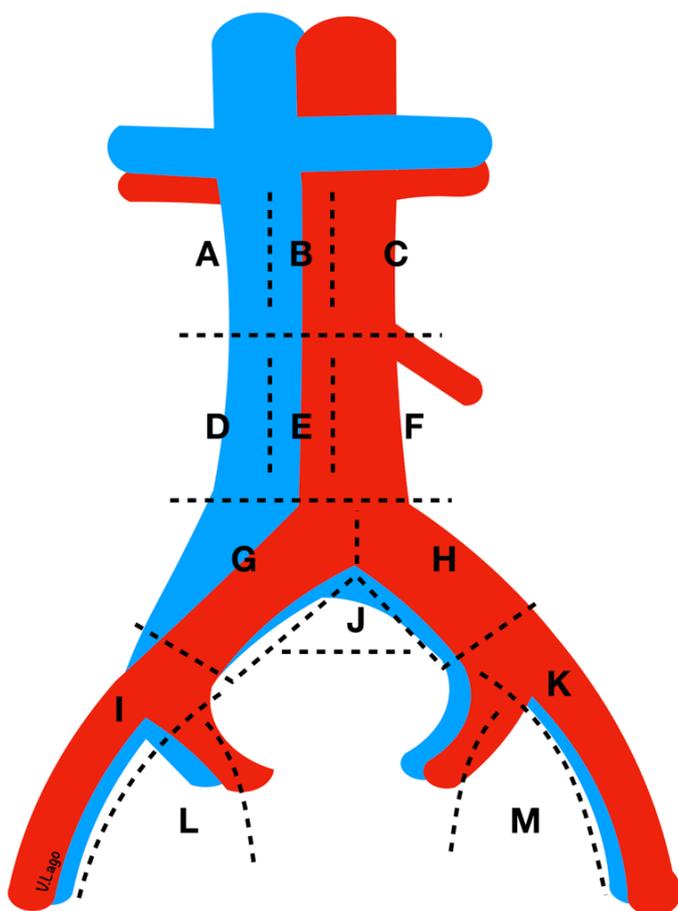
Técnica ganglio centinela (Tabla 8).

En 15 casos, se inyectó ^{99m}Tc + ICG intra-operatoriamente en el muñón del ligamento ovárico. En los otros 5 casos (25%), la inyección no fue posible porque se había realizado una histerectomía previamente o durante el examen intra-operatorio (para evitar la ruptura del tumor, en un paciente). Con respecto a la lateralidad, en 6 casos (30%) se inyectó ^{99m}Tc + ICG en el muñón del ligamento útero-ovárico derecho, en el izquierdo en 8 casos (40%) y bilateralmente en 1 caso (5%). La inyección se realizó en el muñón del ligamento infundíbulo-pélvico en todos los pacientes (20/20): En el lado derecho en 9 pacientes (45%), en el lado izquierdo en 10 pacientes (50%) y bilateralmente en 1 paciente (5%). A los 0, 15 y 30 minutos tras la inyección, tanto el punto de inyección como los campos pélvicos y para-aórticos se evaluaron de forma intra-operatoria con una gamma-sonda y el sistema de visión ICG.

Respecto a la inyección en el muñón del ligamento útero-ovárico, se detectaron ganglios centinela en la región pélvica en 14 de 15 pacientes (93%; 95%IC=66-100%). Con respecto a la región para-aórtica, se detectó migración del ganglio centinela en los 20 casos (100%; 95% IC =80-100%). La tasa global de detección de ganglio centinela en ambas regiones, pélvica y para-aórtica, fue 19/20 (95%; 95% IC =73-100%). Este valor representaba una tasa de detección del ganglio centinela del 100% (95% IC =80-100%), en la región pélvica y/o para-aórtica. La migración del ganglio centinela y las tasas de distribución de trazadores fueron para ^{99m}Tc del 100% (95%CI =80-100%) y 95% para ICG (95%CI =73-100%). El tiempo medio desde la inyección hasta la resección de los ganglios centinela fue de 53 ± 14 (rango 30-80) min. El mapa de la distribución de ganglios centinela detectados se describe en detalle en la figura 10. No hubo efectos farmacológicos adversos o clínicamente detectables en ninguno de los 20 sujetos durante la cirugía.

Tabla 8. Técnica de GC (ensayo clínico)		
Punto de inyección; n (%)		95% CI
Muñón ligamento útero-ovárico		
No aplicable (Histerectomizada)	5 (25)	-
Unilateral	14 (70)	-
Bilateral	1 (5)	-
Migración desde ligamento útero -ovárico (n15)		
No	1 (6,7)	-
Unilateral	13 (86,7)	-
Bilateral	1 (6,7)	-
Muñón ligamento infundíbulo-pélvico		
Unilateral	19 (95)	-
Bilateral	1 (5)	-
Migración desde infundíbulo-pélvico (n20)		
No	0 (0)	-
Unilateral	16 (80)	-
Bilateral	4 (20)	-
Tasa de detección de GC; n (%)		
Pélvico (n15)	14 (93,3)	66-100%
Para-aórtico (n20)	20 (100)	80-100%
Pélvico y para-aórtico	19 (95)	73-100%
Pélvico y/o para-aórtico	20 (100)	80-100%
Método de detección del GC; n (%)		
Linfoscintigrafía Intra-operatoria	1 (5)	0-27%
Tc ^{99m}	20 (100)	80-100%
ICG	19 (95)	73-100%
Tc ^{99m} + ICG	20 (100)	80-100%
Tiempo hasta detección [Media +/- DE (Rango)]; min	53+/-15 (30- 80)	46,5-60,8 min
GC: Ganglio centinela; ICG: Verde indocianina		

Figura 10. Distribución de los ganglios centinela (ensayo clínico)



PARA-AORTICOS (n 20)	n	%
A) Para-cavos supramesentéricos	1	5
B) Interaortocavo supramesentéricos	1	5
C) Para-aórticos supramesentéricos	6	30
D) Para-cavos inframesentéricos	6	30
E) Interaortocavo inframesentéricos	1	5
F) Para-aórticos inframesentéricos	10	50
G) Iliacos comunes derechos	5	25
H) Iliacos comunes izquierdos	6	30

PÉLVICOS (n 15)	n	%
I) Iliacos externos derechos	5	33,3
J) Presacros	1	6,7
K) Iliacos externos izquierdos	7	46,7
L) Obturatriz derecho	3	20,0
M) Obturatriz izquierdo	3	20,0
No migración	1	6,7

Datos hospitalarios e histológicos (Tabla 9)

La duración media de la hospitalización fue de $3,7 \pm 1,1$ (rango 2-6) días. Ninguna paciente requirió ingreso en la unidad de cuidados intensivos. Una paciente (5%) presentó una complicación de Grado 2 (Clavien-Dindo) <30 días después de la cirugía [104]. Esta paciente presentó un cuadro de pseudo-obstrucción intestinal 15 días después de la cirugía de estadificación. Este problema se resolvió en 48 h tras manejo conservador. Otra paciente presentó una complicación de grado 3 de Clavien-Dindo: 2 semanas después del alta, presentó un sangrado vaginal. En la exploración ginecológica, se evidenció una dehiscencia de la cúpula vaginal que requirió reparación quirúrgica. No se informaron eventos adversos después del seguimiento de 30 días con respecto al uso de ^{99m}Tc o ICG.

La histología final fue de tumor seroso en 4 pacientes (20%): 2 fueron clasificados como de bajo grado y 2 como de alto grado. Ocho casos (40%) representaron tumores endometrioides: G1 en 4 pacientes, G2 en 3 pacientes y G3 en 1 paciente. Dos pacientes presentaron tumores mucinosos (ambos de bajo grado). Cinco pacientes (25%) fueron diagnosticadas de tumor de células claras. Un paciente (5%) tuvo un disgerminoma. No se halló invasión linfovascular en ningún caso. El estadio final de FIGO fue: IA en 7 casos (35%), IC en 11 casos (55%) e IIA en 1 paciente (5%), debido a la invasión de las trompas de Falopio. Una paciente fue supra-estadificada a Estadio Figo IIIA2 porque se halló la enfermedad microscópica en el epiplón y las biopsias peritoneales. El número medio de ganglios centinela resecaos fue de $2,2 \pm 1,5$ (rango 0-5) ganglios en el territorio pélvico y $3,3 \pm 1,8$ (rango 1-7) ganglios en el territorio para-aórtico. El número medio del total de ganglios linfáticos resecaos fue de $20,1 \pm 7,6$ y $19,8 \pm 10,4$ en los territorios pélvicos y para-aórtico, respectivamente.

Tabla 9. Datos de hospitalización e histológicos (ensayo clínico)		95% CI
Hospitalización time [Media +/- DE (Rango)]; días	3,7+/-1,1 (2-6)	-
Complicaciones (Clavien-Dindo)		-
Grado I	0 (0)	-
Grado II	1 (5)	-
Grado III	1 (5)	-
Grado IV	0 (0)	-
Grado V	0 (0)	-
Efectos adversos relacionados con Tc ^{99m} o ICG (<30 días)	0 (0)	-
Histología		-
Seroso	4 (20)	-
Endometrioides	8 (40)	-
Mucinoso	2 (10)	-
Células claras	5 (25)	-
Otros	1 (5)	-
ILV	0 (0)	-
Estadio FIGO		-
IA	7 (35)	-
IC	11 (55)	-
IIA	1 (5)	-
IIIA2	1 (5)	-
LND Pélvica [Media +/- DE (Rango)]; n°ganglios	20,1+/-7,6 (9-74)	-
LND Para-aórtica [Media +/- DE (Rango)]; n°ganglios	19,8+/-10,4 (6-40)	-
GC Pélvicos [Media +/- DE (Rango)]; n°ganglios	2,2+/-1,5 (0-5)	1,5-3
GC Para-aórticos [Media +/- DE (Rango)]; n°ganglios	3,3+/-1,8 (1-7)	2,6-4,2
ICG: Verde indocianina; ILV: Invasión linfovascular; FIGO: The International Federation of Gynecology and Obstetrics; LND: Linfadenectomía; GC: Ganglio centinela.		

7. Discusión

Con la investigación realizada hemos logrado demostrar la factibilidad de la realización de la técnica del ganglio centinela en cáncer de ovario aparentemente inicial. Conviene destacar que con la metodología propuesta es posible estandarizar la técnica para los 2 posibles escenarios clínicos y las dos vías de abordaje. Hasta 2017, no existía ninguna publicación donde se explorara un algoritmo de aplicación clínica para detección de ganglio centinela. En el estudio piloto que realizamos, propusimos un esquema clínico para la aplicación de la técnica en cáncer de ovario aparentemente inicial y delineamos su aplicabilidad. La vía de abordaje no fue una limitación, ya que el procedimiento se pudo realizar tanto por laparotomía como por laparoscopia. Sin embargo, la presencia de un síndrome de adherencial severo (todos casos de re-estadificación) fue el principal obstáculo para realizar la técnica. Mediante el uso de ^{99m}Tc logramos la detección de un ganglio centinela en al menos un campo (pélvico y / o para-aórtico) en el 100% de los casos, aunque la tasa de detección solamente con ICG fue algo menor siendo del 90%. Respecto a la detección específica por cada campo, la tasa de migración y la detección de ganglio centinela fue más alta en el campo pélvico que en el para-aórtico, con una tasa de detección de 87.5% (7/8) y 70% (7/10), respectivamente.

La mayoría de las series publicadas previamente a nuestro estudio piloto [92-97] exploraron la técnica en pacientes con cáncer de endometrio o tumores de ovario borderline/benignos. Solo algunos de los estudios realizaron la técnica en pacientes con cáncer de ovario en aparente estadio inicial: Klepple et al. incluyó seis pacientes, Hassanzadeh et al. incluyó once pacientes, Buda et al. incluyó siete pacientes y Nyberg et al. incluyó cuatro pacientes. Sin embargo, ninguno de ellos propuso una aplicación clínica estandarizada de la técnica para casos de cáncer de ovario (sospechado o confirmado). El trabajo de estos autores sirvió de base para el diseño de nuestro estudio piloto. Describieron diferentes puntos de inyección, siendo el mejor método, más reproducible y seguro (limita la posibilidad de rotura tumoral) la inyección en ambos ligamentos útero-ovárico e infundíbulo-pélvico, con una tasa de detección de entre 90%-100%. También se ha realizado una inyección cerca del meso del ovario con una tasa de detección entre 94% y 100%. Sin embargo, la inyección en este punto no es factible en el caso de anexectomía realizada previamente o si se realiza con el propósito de estudio

intra-operatorio para confirmar malignidad. También se ha demostrado que la inyección en la corteza del ovario tiene una peor tasa de detección (40% –100%); Tabla 3.

Por lo expuesto, dado que para aplicar la técnica de ganglio centinela y exponer a la paciente a la inyección subperitoneal de los trazadores es preciso obtener una confirmación de malignidad previa, optamos para nuestros estudios por la inyección en el muñón de los ligamentos útero-ovárico e infundíbulo-pélvico. Así mismo, la técnica se realiza de igual manera en las pacientes que se realiza un estudio intra-operatorio y aquellas propuestas para re-estadificación. Podría proponerse o considerarse la inyección en el hilio ovárico previo a resección del tumor, pero si se realizara así, bajo nuestro prisma conllevaría varios problemas:

- Inyección de trazador innecesaria (posible yatrogenia) en pacientes con estudio intra-operatorio benigno o borderline.
- Heterogeneidad de la técnica: No sería el mismo procedimiento en pacientes con masa anexial y los de re- estadificación

Respecto a los trazadores, se ha utilizado una variedad de diferentes trazadores para la detección de ganglio centinela en cáncer de ovario en estadio inicial, como CH40 (partículas de carbón activado), coloide de albúmina ^{99m}Tc , tintas azules o ICG, ya sea solo o en combinación, siendo el ^{99m}Tc es el más utilizado. En base a las experiencias publicadas previamente, elegimos un doble método de trazadores al asociar las mejores tasas de detección (100%).

Speth et al. estudiaron el papel de SPCT después realizar la técnica de ganglio centinela para la detección de ganglios linfáticos centinela residuales o no detectados [92]. Encontraron una discrepancia entre la detección intra-operatoria con gamma-sonda y el SPECT post-operatorio. Sin embargo, hay que destacar que la mayoría de los puntos de discrepancia detectados por el SPECT después de la cirugía estaban en la región pélvica, es decir probablemente relacionados con los sitios de inyección. La presencia de ganglios positivos en el área para-aórtica puede explicarse por el tipo de cirugía realizada: Muestreo de ganglios linfáticos y no linfadenectomía.

Respecto al uso de SPECT en el contexto de nuestros estudios, al realizarse una linfadenectomía pélvica y para-aórtica sistemática en todos los pacientes tras la

realización de ganglio centinela, no tiene ninguna utilidad, es por ello que no lo incluimos en el protocolo de estudio.

A la luz de los resultados del estudio piloto, confeccionamos y llevamos a cabo un ensayo clínico fase II para describir la seguridad intra-operatoria de la técnica. En 2020, publicamos los resultados del ensayo clínico SENTOV. Los hallazgos fueron similares a los del estudio piloto, mejorando la tasa de detección, siendo la misma del 100% en los campos pélvicos y/o para-aórticos [55]. La tasa de detección en cada campo mejoró: 93% (14/15) en campo pélvico y 100%(20/20) en campo para-aórtico. Una de las explicaciones más factibles es la curva de aprendizaje necesaria para reproducción la técnica, dado que todos los procedimientos fueron realizados por el mismo ginecólogo oncólogo (VL). Las tasas de detección de cada uno de los trazadores fueron similares o incluso mejores que en el estudio piloto, siendo de 100% y 95% para ^{99m}Tc e ICG respectivamente. La vía de abordaje tampoco fue una limitación de aplicación de la técnica al igual que en el estudio piloto. Una de las desventajas de esta técnica es que la técnica alarga aproximadamente 1 hora el tiempo quirúrgico, similar a lo descrito en nuestra experiencia piloto.

Es más que evidente que la indicación de linfadenectomía sistemática en tumores ginecológicos es cada vez más limitada. Su uso ya ha sido abandonado como estándar por ejemplo en cáncer de ovario en estadio avanzado [77] o sustituido por la técnica de ganglio centinela en cáncer de vulva [90]. Así mismo, aunque existe evidencia basada en ensayos clínicos que avala el uso de la técnica de ganglio centinela frente a la linfadenectomía en cáncer de cérvix y endometrio [88,89], su aplicación mediante la recomendación firme de la misma en las guías clínicas [86, 87] aún no es una realidad. Bajo nuestro punto de vista, es solo cuestión de tiempo que esto suceda y la linfadenectomía sea abandonada favoreciendo el uso del ganglio centinela como técnica estándar.

Respecto al cáncer de ovario en aparente estadio inicial, representa el último “santuario” de aplicación de la linfadenectomía sistemática, siendo la recomendación estándar a día de hoy [70]. Sin embargo, debido a la falta de beneficio en términos de supervivencia y la baja incidencia de metástasis microscópicas en los ganglios linfáticos asociadas con la morbilidad relacionada con la linfadenectomía [66,75,76], este tema sigue siendo controvertido. Es por todo ello que la técnica del ganglio centinela en cáncer de ovario

inicial puede suponer una alternativa futura para la estadificación ganglionar de cáncer de ovario en estadio inicial. Nuestro trabajo sería solo el primer paso siendo precisos ensayos clínicos que determinen el valor predictivo negativo de la prueba.

A diferencia del cáncer de vulva, cuello uterino y endometrio, donde el sitio de inyección para el centinela es fácilmente accesible antes de la preparación quirúrgica, el ovario es mucho más complejo. Añadido a la pregunta de dónde, cuándo y qué inyectar, se añade la necesidad en muchas ocasiones de confirmar intra-operatoriamente si se trata de una neoplasia maligna. Nuestros trabajos abordan muchas de estas inquietudes y son la base para un ensayo clínico más sólido de validación de la técnica.

Es posible extraer conclusiones muy interesantes del global de datos obtenidos del estudio piloto [100] y el ensayo SENTOV [101]. En primer lugar, la tasa de detección mejoró en el ensayo clínico, lo cual denota que es preciso una curva de aprendizaje para dominar la técnica. El procedimiento de ganglio linfático centinela que describimos requiere preparación preoperatoria, incluida la disponibilidad de un departamento de medicina nuclear y un sistema de visualización ICG. Se trata de un procedimiento más complejo comparado con otras técnicas de ganglio centinela para tumores ginecológicos de acceso más directo. Aunque puede no parecer sencillo de realizar, con preparación, entrenamiento y planificación cualquier ginecólogo oncólogo motivado podría ser capaz de dominar esta técnica.

El drenaje linfático del ovario sucede desde el meso del ovario hacia el infundíbulo pélvico y ligamento utero-ovárico de forma bidireccional. Sin embargo, con la técnica propuesta, tras reseca la neoplasia ovárica y ligar el ligamento útero-ovárico e infundíbulo pélvico se crea necesariamente un drenaje linfático unidireccional: Desde el muñón del útero-ovárico a la pelvis y del muñón del infundíbulo pélvico a los ganglios para-aórticos. De los 30 pacientes incluidos en ambos estudios, 2 presentaron metástasis ganglionares. En una de ellas, el ganglio centinela fue positivo (pélvico), siendo el resto de ganglios negativos. La otra presentó una metástasis en un ganglio para-aórtico sin poder establecer si era el GC o no pues no hubo migración de los trazadores desde el punto de inyección en el muñón del ligamento infundíbulo-pélvico (se trataría por tanto de un caso de no migración y no de un falso negativo). Por tanto, si bien son necesarios estudios de validación, el valor predictivo negativo de la técnica propuesta de ganglio centinela es del 100%.

Tras la publicación de nuestro estudio piloto y en el transcurso de la publicación de los resultados de nuestro ensayo clínico, se publicaron los resultados preliminares del ensayo clínico SELLY [98]. Respecto a este estudio, cuyo objetivo es determinar la tasa de falsos negativos de la técnica, es preciso decir que tiene varias limitaciones metodológicas. Se trata de un ensayo clínico multicéntrico (8 centros) que se está desarrollando en Italia. Está diseñado para un abordaje solo mediante cirugía mínimamente invasiva, lo cual no es acorde a las recomendaciones actuales [70] y como es bien sabido, en ocasiones los tumores de ovario iniciales debutan como grandes masas abdomino-pélvicas que impiden por seguridad oncológica la cirugía mínimamente invasiva y obligan a una laparotomía. La tasa de detección del ganglio centinela fue del 67.7%, de las más bajas entre las publicadas, la explicación bajo nuestro punto de vista es múltiple: Uso de un solo agente (ICG) para la detección y curva de aprendizaje. En el mismo periodo de reclutamiento, nuestra línea de investigación [100,101] y el ensayo SELLY [98] reclutaron 30 y 31 pacientes respectivamente, con una diferencia significativa: En el primer caso, todos en un mismo centro y en el segundo entre 8 hospitales, lo cual limita la experiencia de cada uno de los cirujanos implicados, alargando la curva de aprendizaje en el tiempo.

Respecto a las limitaciones de nuestros trabajos, existen alguna. El tamaño muestral, condiciona las conclusiones respecto a efectos adversos medicamentosos y a la validación de la técnica. Sin embargo, el objetivo de nuestra investigación no era otro que analizar la factibilidad de la técnica y los posibles efectos adversos relacionados directamente con la misma, como lesiones vasculares, o derivadas de la inyección subperitoneal de los trazadores. Para estudiar los efectos adversos menos frecuentes, sería preciso analizarlo en ensayos clínicos fase IV, sin embargo, dada la incidencia de patología que estudiamos parece a priori poco probable que puedan llevarse a cabo. La baja incidencia de metástasis ganglionares encontrada, es más que probable que esté condicionada por la histología y grado tumoral de los tumores incluidos en los estudios, al ser la mayoría tumores no serosos y o de grado tumoral G1: Si bien la incidencia global de metástasis ganglionares en cáncer de ovario aparentemente inicial es del 13%, si atendemos solo a los tumores de bajo grado la incidencia de metástasis disminuye drásticamente hasta el 2,9% [66]. Realizamos un protocolo de ultra-estadiaje de todos los ganglios centinela obtenidos, no sirviendo finalmente para aumentar la tasa de detección de metástasis

ganglionares. Este hecho puede estar también justificador por las histologías tumorales de las pacientes que participaron en los estudios.

En conclusión, hemos demostrado la viabilidad de nuestro protocolo de ganglio centinela en cáncer de ovario en estadio inicial y que se puede realizar sin mayores problemas de seguridad. Es preciso un ensayo clínico colaborativo para determinar el valor predictivo negativo y definir mejor la utilidad clínica de la técnica del ganglio centinela en el cáncer de ovario inicial como alternativa a la linfadenectomía para determinar el estatus ganglionar.

8. Bibliografía

- [1]. <http://gco.iarc.fr>
- [2]. www.isciii.es
- [3]. <http://observatorio.aecc.es>
- [4]. Howlader N. et al. SEER Cancer Statistics Review, 1975-2013, National Cancer Institute. Bethesda, MD, http://seer.cancer.gov/csr/1975_2013/, based on November 2015 SEER data submission, posted to the SEER website, April 2016.
- [5]. Chornokur G, et al. Global ovarian cancer health disparities. *Gynecol Oncol.* 2013;129(1):258–264.
- [6]. Arora N, et al. Longterm mortality among women with epithelial ovarian cancer: a population-based study in British Columbia, Canada. *BMC Cancer.* 2018;18(1):1039. doi:10.1186/s12885-018-4242-8
- [7]. Zheng G, et al.. Familial risks of ovarian cancer by age at diagnosis, proband type and histology. *PLoS One.* 2018;13(10):e0205000.
- [8]. John O. et al. SGO White Paper on Ovarian Cancer: Etiology, Screening and Surveillance, Schorge, (2010) *Gynecologic Oncology*, Volume 119, Issue 1, 7 - 17
- [9]. <https://www.cancer.org>
- [10]. Allemani, C et al. Global surveillance of cancer survival 1995–2009: analysis of individual data for 25 676 887 patients from 279 population-based registries in 67 countries (CONCORD-2) *The Lancet* , Volume 385 , Issue 9972 , 977 - 1010
- [11]. Reid BM, et al.. Epidemiology of ovarian cancer: a review. *Cancer Biol Med.*2017 Feb;14(1):9-32.
- [12]. Momenimovahed Z, et al. Ovarian cancer in the world: epidemiology and risk factors. *Int J Womens Health.* 2019 Apr 30;11:287-299.
- [13]. Hartmann LC, et al. The Role of Risk-Reducing Surgery in Hereditary Breast and Ovarian Cancer. *N Engl J Med.*2016 Feb 4;374(5):454-68.
- [14] Delgado-Ortega L, et al. The economic burden of disease of epithelial ovarian cancer in Spain: the OvarCost study. *Eur J Health Econ.* 2019 Feb;20(1):135-147.
- [15]. Jacobs IJ, et al . Ovarian cancer screening and mortality in the UK Collaborative Trial of Ovarian Cancer Screening (UKCTOCS): a randomised controlled trial. *Lancet.* 2016 Mar 5;387(10022):945-956.

- [16]. Temkin SM, et al. Outcomes from ovarian cancer screening in the PLCO trial: Histologic heterogeneity impacts detection, overdiagnosis and survival. *Eur J Cancer*. 2017 Dec;87:182-188.
- [17]. ACOG Committee on Practice Bulletins. Management of Adnexal Masses. Washington, DC : American College of Obstetricians and Gynecologists, 2007. Number 83. Reaffirmed 2015.
- [18]. Timmerman D, et al. Predicting the risk of malignancy in adnexal masses based on the Simple Rules from the International Ovarian Tumor Analysis group. *Am J Obstet Gynecol*. 2016 Apr;214(4):424-437.
- [19]. Chacón E, et al. Risk of Ovarian Malignancy Algorithm versus Risk Malignancy Index-I for Preoperative Assessment of Adnexal Masses: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Gynecol Obstet Invest*. 2019;84(6):591-598.
- [20]. Haggerty AF et al. Correlation of pelvic magnetic resonance imaging diagnosis with pathology for indeterminate adnexal masses. *Int J Gynecol Cancer*. 2014 Sep;24(7):1215-21.
- [21]. Tholander B, et al. Pretreatment serum levels of CA-125, carcinoembryonic antigen, tissue polypeptide antigen, and placental alkaline phosphatase in patients with ovarian carcinoma: influence of histological type, grade of differentiation, and clinical stage of disease. *Gynecol Oncol*. 1990 Oct;39(1):26-33.
- [22]. Bast RC Jr. et al. A radioimmunoassay using a monoclonal antibody to monitor the course of epithelial ovarian cancer. *N Engl J Med*. 1983 Oct 13;309(15):883-7.
- [23]. Cohen JG, et al. In 2014, can we do better than CA125 in the early detection of ovarian cancer? *World J Biol Chem*. 2014 Aug 26;5(3):286-300.
- [24]. Myers ER, et al. Management of adnexal mass. *Evid Rep Technol Assess*. 2006. Feb;(130):1-145
- [25]. Rustin GJ, et al. Definitions for response and progression in ovarian cancer clinical trials incorporating RECIST 1.1 and CA 125 agreed by the Gynecological Cancer Intergroup (GCIG). *Gynecological Cancer Intergroup*. *Int J Gynecol Cancer*. 2011 Feb;21(2):419-23.
- [26]. Galgano MT, et al. Comprehensive analysis of HE4 expression in normal and malignant human tissues. *Mod Pathol*. 2006 Jun;19(6):847-53
- [27]. Drapkin R, et al. Human epididymis protein 4 (HE4) is a secreted glycoprotein that is overexpressed by serous and endometrioid ovarian carcinomas. *Cancer Res*. 2005 Mar 15;65(6):2162-9.

- [28]. Ferraro S et al. Serum human epididymis protein 4 vs carbohydrate antigen 125 for ovarian cancer diagnosis: a systematic review. *J Clin Pathol*. 2013;66:273-281
- [29]. Granato T, et al. HE4 in the differential diagnosis of ovarian masses. *Clin Chim Acta*. 2015 Jun 15;446:147-55.
- [30]. Visintin I, et al. Diagnostic markers for early detection of ovarian cancer. *Clin Cancer Res*. 2008 Feb 15;14(4):1065-72.
- [31]. Dunton C, et al. Multivariate Index Assay Is Superior to CA125 and HE4 Testing in Detection of Ovarian Malignancy in African-American Women. *Biomark Cancer*. 2019; 11: 1179299X19853785.
- [32]. Shulman, L.P. et al. Clinical Performance Comparison of Two In-Vitro Diagnostic Multivariate Index Assays (IVDMIAs) for Presurgical Assessment for Ovarian Cancer Risk. *Adv Ther* (2019) 36: 2402.
- [33]. Jacobs I, et al. A risk of malignancy index incorporating CA 125, ultrasound and menopausal status for the accurate preoperative diagnosis of ovarian cancer. *Br J Obstet Gynaecol*. 1990 Oct;97(10):922-9
- [34]. Moore RG, et al. A novel multiple marker bioassay utilizing HE4 and CA125 for the prediction of ovarian cancer in patients with a pelvic mass. *Gynecol Oncol*. 2009 Jan;112(1):40-6.
- [35]. Serov SF SR, et al. *Histological Typing of Ovarian Tumours*. 1973 ed.
- [36]. Kurman RJ CM, et al. *WHO Classification of Tumours of Female Reproductive Organs*. Lyon: International Agency for Research on Cancer; 2014.
- [37]. McCluggage WG. Morphological subtypes of ovarian carcinoma: a review with emphasis on new developments and pathogenesis. *Pathology*. 2011 Aug;43(5):420-32.
- [38]. Malpica A, et al. Grading ovarian serous carcinoma using a two-tier system. *Am J Surg Pathol*. 2004 Apr;28(4):496-504.
- [39]. Banet N, et al. Twotypes of ovarian cortical inclusion cysts: proposed origin and possible role in ovarian serous carcinogenesis. *Int J Gynecol Pathol* 2015;34(1):3-8.
- [40]. Pothuri B, et al. Genetic analysis of the early natural history of epithelial ovarian carcinoma. *PLoS One* 2010;5(4):e10358
- [41]. Paley PJ, et al. Occult cancer of the fallopian tube in BRCA-1 germline mutation carriers at prophylactic oophorectomy: a case for recommending hysterectomy at surgical prophylaxis. *Gynecol Oncol* 2001;80(2):176-80.

- [42]. Kindelberger DW, et al. Intraepithelial carcinoma of the fimbria and pelvic serous carcinoma: Evidence for a causal relationship. *Am J Surg Pathol* 2007;31(2):161-9.
- [43]. Lee Y, et al. A candidate precursor to serous carcinoma that originates in the distal fallopian tube. *J Pathol* 2007;211(1):26-35.
- [44]. Sehdev AS, et al. Serous tubal intraepithelial carcinoma upregulates markers associated with high-grade serous carcinomas including Rsf-1 (HBXAP), cyclin E and fatty acid synthase. *Mod Pathol* 2010;23(6):844-55.
- [45]. Yang-Hartwich Y, et al. Ovulation and extra-ovarian origin of ovarian cancer. *Sci Rep* 2014;4:6116.
- [46]. Li J, Abushahin N, et al. Tubal origin of 'ovarian' low-grade serous carcinoma. *Mod Pathol* 2011;24(11):1488-99.
- [47]. Kurman RJ, et al. Papillary tubal hyperplasia: the putative precursor of ovarian atypical proliferative (borderline) serous tumors, non-invasive implants, and endosalpingiosis. *Am J Surg Pathol* 2011;35(11):1605-14.
- [48]. Veras E, et al. Cystic and adenofibromatous clear cell carcinomas of the ovary: distinctive tumors that differ in their pathogenesis and behavior: a clinicopathologic analysis of 122 cases. *Am J Surg Pathol* 2009;33(6):844-53.
- [49]. D'Hooghe TM, et al. Endometriosis, retrograde menstruation and peritoneal inflammation in women and in baboons. *Hum Reprod Update* 2002;8(1):84-8.
- [50]. Shih Ie M, et al. Ovarian tumorigenesis: a proposed model based on morphological and molecular genetic analysis. *Am J Pathol* 2004;164(5):1511-8.
- [51]. Wiegand KC, et al. ARID1A mutations in endometriosis-associated ovarian carcinomas. *N Engl J Med* 2010;363(16):1532-43.
- [52]. Yamamoto S, et al. Accumulative copy number increase of MET drives tumor development and histological progression in a subset of ovarian clear-cell adenocarcinomas. *Mod Pathol* 2012;25(1):122-30.
- [53]. Wu CH, et al. Endocervical-type mucinous borderline tumors are related to endometrioid tumors based on mutation and loss of expression of ARID1A. *Int J Gynecol Pathol* 2012;31(4):297-303.
- [54]. Kuhn E, et al. The pathogenesis of atypical proliferative Brenner tumor: an immunohistochemical and molecular genetic analysis. *Mod Pathol* 2014;27(2):231-7.
- [55]. Wang Y, et al. Clonality analysis of combined Brenner and mucinous tumours of the ovary reveals their monoclonal origin. *J Pathol* 2015;237(2):146-51.

- [56]. Shih Ie M, et al. Ovarian tumorigenesis: a proposed model based on morphological and molecular genetic analysis. *Am J Pathol* 2004;164(5):1511-8.
- [57]. Jones S, et al. Frequent mutations of chromatin remodeling gene ARID1A in ovarian clear cell carcinoma. *Science* 2010;330(6001):228-31.
- [58]. Werooha SJ, et al. Tumorgrafts as in vivo surrogates for women with ovarian cancer. *Clin Cancer Res* 2014;20(5):1288-97
- [59]. Berek JS, et al. Cancer of the ovary, fallopian tube, and peritoneum. *Int J Gynaecol Obstet.* 2018 Oct;143
- [60]. Prat J. FIGO Committee on Gynecologic Oncology. Staging classification for cancer of the ovary, fallopian tube, and peritoneum. *Int J Gynaecol Obstet.* 2014 Jan;124(1):1-5.
- [61]. Berek JS. Lymph-node positive stage IIIC ovarian cancer: A separate entity? *Int J Gynecol Cancer.* 2009;19(Suppl.2):S18–S20.
- [62]. Labidi-Galy SI, et al. High grade serous ovarian carcinomas originate in the fallopian tube. *Nat Commun.* 2017 Oct 23;8(1):1093.
- [63]. Kurman, R.J. et al. The Dualistic Model of Ovarian Carcinogenesis: Revisited, Revised, and Expanded. *Am. J. Pathol.* 2016, 186, 733–747.
- [64]. Lengyel, E. Ovarian cancer development and metastasis. *Am. J. Pathol.* 2010, 177, 1053–1064.
- [65]. Meyers MA. Distribution of intra-abdominal malignant seeding; dynamics of flow of ascitic fluid. *Am J Roentgenol Radium Ther Null Med* 1973;119:198e206.
- [66]. Lago V, et al. Incidence of Lymph Node Metastases in Apparent Early-Stage Low-Grade Epithelial Ovarian Cancer: A Comprehensive Review. *Int J Gynecol Cancer.* 2016 Oct;26(8):1407-14.
- [67]. Panici PB, et al. Role of lymphadenectomy in ovarian cancer. *Best pract Res Clin Obstet Gynaecol* 202, 16:529-551.
- [68]. Yang XJ, et al. Ovarian cancer initially presenting with isolated ipsilateral superficial inguinal lymph nodemetastasis: a case study and review of the literature. *J Ovarian Res.* 2014 Feb 10;7:20.
- [69]. Barbolina MV. Molecular Mechanisms Regulating Organ-Specific Metastases in Epithelial Ovarian Carcinoma. *Cancers (Basel).* 2018 Nov 15;10(11).
- [70]. Colombo N, et al. ESMO-ESGO consensus conference recommendations on ovarian cancer: pathology and molecular biology, early and advanced stages, borderline tumours and recurrent disease. *Int J Gynecol Cancer.* 2019 May 2.

- [71]. Trimbos JB. Surgical treatment of early-stage ovarian cancer. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2017 May;41:60-70.
- [72]. Timmers PJ, et al. Understanding the problem of inadequately staging early ovarian cancer. *Eur J Cancer.* 2010 Mar;46(5):880-4.
- [73]. Falcetta FS, et al. Laparoscopy versus laparotomy for FIGO stage I ovarian cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016 Oct 13;10:CD005344.
- [74]. Melamed A, et al. Laparoscopic staging for apparent stage I epithelial ovarian cancer. *Am J Obstet Gynecol.* 2017 Jan;216(1):50.e1-50.e12.
- [75]. Maggioni A, et al. Randomised study of systematic lymphadenectomy in patients with epithelial ovarian cancer macroscopically confined to the pelvis. *Br J Cancer* 2006;95:699–704.
- [76]. Di Re F, et al. Value of lymph node assessment in ovarian cancer: Status of the art at the end of the second millennium. *Int J Gynecol Cancer* 2000;10:435–42.
- [77]. Harter P, et al. A Randomized Trial of Lymphadenectomy in Patients with Advanced Ovarian Neoplasms. *N Engl J Med.* 2019 Feb 28;380(9):822-832.
- [78]. Minig L, et al. Patterns of Lymph Node Metastases in Apparent Stage I Low-Grade Epithelial Ovarian Cancer: A Multicenter Study. *Ann Surg Oncol.* 2017 Sep;24(9):2720-2726.
- [79]. Young RC, et al. Staging laparotomy in early ovarian cancer. *JAMA* 1983;250:3072e6.
- [80]. Lawrie TA, et al. Adjuvant (post-surgery) chemotherapy for early stage epithelial ovarian cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2015;12:CD004706.
- [81]. Trimbos JB, et al. Impact of adjuvant chemotherapy and surgical staging in early-stage ovarian carcinoma: European Organization for Research and Treatment of Cancer. *J Natl Cancer Inst* 2003;95:113e25.
- [82]. Colombo N, et al. International collaborative ovarian neoplasm trial 1: a randomized trial of adjuvant chemotherapy in women with early-stage ovarian cancer. *J Natl Cancer Inst* 2003;95:113e25.
- [83]. Trimbos JB, et al. Surgical staging and treatment of early ovarian cancer: long-term analysis from a randomized trial. *J Natl Cancer Inst* 2010;102:982e7.
- [84]. Travis LB, et al. Risk of leukemia after platinum-based chemotherapy for ovarian cancer. *N Engl J Med* 1999;340:351e7.
- [85]. Travis LB, et al. Second malignant neoplasms among long-term survivors of ovarian cancer. *Cancer Res* 1996;56:1564e70.

- [86]. Colombo N, et al. ESMO-ESGO-ESTRO Consensus Conference on Endometrial Cancer: Diagnosis, Treatment and Follow-up. *Int J Gynecol Cancer*. 2016 Jan;26(1):2-30.
- [87]. Cibula D, et al. The ESGO/ESTRO/ESP Guidelines for the Management of Patients With Cervical Cancer. *Int J Gynecol Cancer*. 2018 May;28(4):641-655.
- [88]. Lécuru F, et al. Bilateral negative sentinel nodes accurately predict absence of lymph node metastasis in early cervical cancer: results of the SENTICOL study. *J Clin Oncol*. 2011 May 1. 29(13):1686-91.
- [89]. Daraï E, et al. Sentinel node biopsy for the management of early stage endometrial cancer: long-term results of the SENTI-ENDO study. *Gynecol Oncol*. 2015 Jan;136(1):54-9.
- [90]. Levenback CF, et al. Lymphatic mapping and sentinel lymph node biopsy in women with squamous cell carcinoma of the vulva: A Gynecologic Oncology Group study. *J Clin Oncol* 2012
- [91]. Krag D, et al. The sentinel node in breast cancer. A multicenter validation study. *N Engl J Med* 1998, 339(14): 941-946.
- [92]. Negishi H, et al. Lymphatic mapping and sentinel node identification as related to the primary sites of lymph node metastasis in early stage ovarian cancer. *Gynecol Oncol*. 2004 Jul;94(1):161-6.
- [93]. Hassanzadeh M, et al. Lymphatic mapping and sentinel node biopsy in ovarian tumors: a study using intraoperative Tc-99m-Phytate and lymphoscintigraphy imaging. *J Ovarian Res*. 2016 Sep 7;9(1):55.
- [94]. Nyberg RH, et al. Ovarian sentinel node: is it feasible?. *Int J Gynecol Cancer*. 2011 Apr;21(3):568-72.
- [95]. Kleppe M, et al. The detection of sentinel nodes in ovarian cancer: a feasibility study. *J Nucl Med*. 2014 Nov;55(11):1799-804.
- [96]. Buda A, et al. Near-infrared Fluorescence-guided Sentinel Node Mapping of the Ovary With Indocyanine Green in a Minimally Invasive Setting: A Feasible Study. *J Minim Invasive Gynecol*. 2017 Jan 1;24(1):165-170.
- [97]. Nyberg RH, et al. Sentinel Node and Ovarian Tumors: A Series of 20 Patients. *Int J Gynecol Cancer*. 2017 May;27(4):684-689
- [98]. Uccella S, et al. Sentinel-node biopsy in early -stage ovarian cancer: preliminary results of a prospective multicentre study (SELLY). *Am J Obstet Gynecol* 2019 Oct;221(4):324.e1-324.e10.

- [99]. Yuan Y, et al. Computer tomography, magnetic resonance imaging, and positron emission tomography or positron emission tomography/computer tomography for detection of metastatic lymph nodes in patients with ovarian cancer: a meta-analysis. *Eur J Radiol.* 2012 May;81(5):1002-6.
- [100]. Lago V, et al. Clinical application of the sentinel lymph node technique in early ovarian cancer: a pilot study. *Int J Gynecol Cancer.* 2019 Feb;29(2):377-381.
- [101]. Lago V, et al Sentinel Lymph Node Technique in Early-Stage Ovarian Cancer (SENTOV): a phase II clinical trial. *Int J Gynecol Cancer.* May 23;ijgc-2020-001289. doi: 10.1136/ijgc-2020-001289. [Epub ahead of print]
- [102]. Lago V, et al. Sentinel lymph node in apparent early ovarian cancer: open technique. *Int J Gynecol Cancer.* 2019 Nov;29(9):1449.
- [103]. Lago V, et al. Sentinel lymph node technique in apparent early ovarian cancer: Laparoscopic technique. *J Minim Invasive Gynecol.* 2019 Oct 16. [Epub ahead of print]
- [104]. Dindo D, et al. Classification of surgical complications: a new proposal with evaluation in a cohort of 6336 patients and results of a survey. *Ann Surg* 2004; 240(2):205-213.
- [105]. Altman DG, et al. Diagnostic tests 2: Predictive values. *BMJ.* 1994 Jul 9;309(6947):102.

9. Anexos



FPNT-07-07-EC (D)

DICTAMEN DEL COMITÉ DE ÉTICA DE LA INVESTIGACIÓN CON MEDICAMENTOS

Don Serafín Rodríguez Capellán, Secretario del Comité de Ética de la Investigación con medicamentos del Hospital Universitario y Politécnico La Fe,

CERTIFICA

Que este Comité ha evaluado la siguiente propuesta de ensayo clínico:

Código de protocolo del promotor: **SENTOV**

Nº EUDRACT: **2017-003683-12**

Título: **“SENTOV: GANGLIO CENTINELA EN CÁNCER DE OVARIO EN ESTADIO INICIAL.”**

Promotor: **INSTITUTO DE INVESTIGACION SANITARIA LA FE**

PROTOCOLO: **1.0/ 19 de septiembre de 2017**

HIP/CI: **1.0/ 19 de septiembre de 2017**

PROCEDIMIENTOS Y MATERIAL UTILIZADO PARA EL RECLUTAMIENTO DE LOS SUJETOS: **28 de noviembre de 2017**

Que este Comité ha realizado la evaluación de la parte I de la solicitud de autorización del ensayo, ha valorado las respuestas del promotor a las aclaraciones solicitadas (si las hubiera) y ha transmitido a la Agencia Española de medicamentos su opinión final sobre la parte I.

Que este Comité ha realizado la evaluación de la parte II de la solicitud de autorización del ensayo, de acuerdo con lo previsto en el Real Decreto 1090/2015 y en el art 7 del reglamento (UE) 536/2014 y considera que:

- El procedimiento para obtener el consentimiento informado (incluyendo las hojas de información al sujeto de ensayo y consentimientos informados mencionados en el encabezamiento), y el plan de reclutamiento de sujetos previsto son adecuados y cumplen con los requisitos para la obtención del consentimiento informado previstos en el capítulo II del Real Decreto 1090/2015.
- Las compensaciones previstas a los participantes son adecuadas, así como las previsiones de indemnización por daños y perjuicios que pueda sufrir el participante.
- El procedimiento previsto para el manejo de datos personales es adecuado.
- El uso futuro de las muestras biológicas obtenidas durante el ensayo se adecua a lo previsto en el Real Decreto 1716/2011.
- Para la realización del ensayo se consideran adecuados los centros e investigadores previstos en el anexo a este dictamen, teniendo en cuenta las declaraciones de idoneidad emitidas por el promotor y por los responsables de las instituciones correspondientes.

Que este Comité decidió emitir **DICTAMEN FAVORABLE** en la reunión celebrada el día 13 de diciembre de 2017 (acta nº 425).

Que en dicha reunión se cumplieron los requisitos establecidos en la legislación vigente – Real Decreto 1090/2015 – para que la decisión del citado CEIm sea válida.

Que el CEIm del Hospital Universitario y Politécnico La Fe, tanto en su composición como en sus procedimientos, cumple con las normas de BPC (CPMP/ICH/135/95) y con la legislación vigente que regula su funcionamiento, y que la composición del CEIm del Hospital Universitario y Politécnico La Fe es la indicada en el anexo I, teniendo en cuenta que en el caso de que algún miembro participe en el ensayo o declare algún conflicto de interés no habrá participado en la evaluación ni en el dictamen de la solicitud de autorización del ensayo clínico.

Lo que firmo en Valencia, a 13 de diciembre de 2017



Fdo.: Serafín Rodríguez Capellán
Secretario del Comité de Ética de la Investigación con medicamentos

Anexo I Dictamen inicial sobre la Parte II COMPOSICION DEL CEIm

Presidente:

Dra. Adela Cañete Nieto (Oncología Pediátrica)

Vicepresidente - Farmacólogo Clínico:

Dr. Salvador Aliño Pellicer (Catedrático Farmacólogo Clínico)

Secretario- Licenciado en Derecho:

D. Serafín Rodríguez Capellán (Licenciado en derecho-Ajeno profesión sanitaria)

Miembros:

Dr. Luis Almenar Bonet (Cardiología)

Dra. Esther Zorio Grima (Cardiología)

Dr. Marino Blanes Juliá (Unidad de Enfermedades Infecciosas)

Dra. Inmaculada Calvo Penadés (Reumatología Pediátrica)

Dr. Bonaventura Casanova Estruch (Neurología)

Dr. José Vicente Castell Ripoll (Hepatología Experimental)

Dr. José Vicente Cervera Zamora (Hematología)

Dra. María José Gómez-Lechón Moliner (Investigadora del Grupo Acreditado en Hepatología Experimental)

Dra. M^a Isabel Izquierdo Macián (Neonatología)

Dr. José López Aldeguer (Enfermedades Infecciosas)

Dr. Luis Vicente Martínez Dolz (Cardiología)

Dr. Javier Pemán García (Investigador del Grupo Acreditado multidisciplinar para el estudio de la Infección Grave)

Dr. Alfredo José Perales Marín (Ginecología y Obstetricia)

Dra. Paula Ramírez Gallego (UCI)

Dra. Pilar Sáenz González (Neonatología)

Dr. Máximo Vento Torres (Neonatología)

Dra. Begoña Polo Miquel (Gastroenterología y Nutrición Pediátrica)

Dra. Iratxe Zarragoikoetxea Jauregui (Anestesia y Reanimación)

Dra. Sara Brugger Frigols (Radiodiagnóstico)

Dra. Eugenia Pareja Ibars (Cirugía General y Aparato Digestivo)

Dr. Jaime Sanz Caballer (Investigador del Grupo Acreditado en Hematología y Hemoterapia)

Dra. Pilar Sepúlveda Sanchis (Cardiocirculatorio)

Dr. Felipe Querol Fuentes (Hemostasia y Trombosis)

Dra. Esperanza Ferrer Ferrandiz (Directora Escuela de Enfermería)

Dra. María Luisa Martínez Triguero (Análisis Clínicos)

Dra. María Tordera Baviera (Farmacéutica del Hospital)

Dr. Cesar Díaz Garcia (Reproducción - Miembro de la Comisión de Investigación)

Dr. Santiago Domingo Del Pozo (Oncología Ginecológica)

Dr. Enrique Viosca Herre (Medicina Física y Rehabilitación)

Dr. Joaquín Ernesto Hinojosa De Val (Medicina Digestiva - Hospital de Manises)

Dr. Rafael Botella Estrada (Dermatología)

Dra. María Ángeles Canós Verdecho (Unidad del Dolor)

Dña. Ana María Vivas Broseta (Directora de Enfermería)

Dña. María Victoria Paricio Gómez (Enfermería)

Dr. Oscar José Juan Vidal (Oncología Médica)

Dr. José María Canelles Gamir (Farmacéutico de Atención Primaria)

Dr. José Ivorra Cortes (Reumatología)

Dr. Matteo Frasson (Cirugía General y Aparato Digestivo)

Dr. José Vicente Solanas Prats (Atención Primaria)
Dr. Oscar Díaz Cambroneró (Anestesia y Reanimación)
Dña. Pilar Robles Villalba (Vicepresidenta de la asociación de Miastenia - Miembro ajeno a la profesión sanitaria)
Dr. Javier Lluna González (Cirugía Pediátrica - Miembro del Comité de Ética Asistencial)
Dra. Monica Almiñana Rique (Gerente del Dpto. de Salud Valencia La Fe)
D. Miguel Ángel Cano Torres (Secretario de ASLEUVAL - Representante de los pacientes)

Anexo II Dictamen Inicial sobre la parte II
CENTROS E INVESTIGADORES PRINCIPALES PARTICIPANTES EN ESPAÑA

Código de protocolo del promotor: **SENTOV**

Nº EUDRACT: **2017-003683-12**

Título: **"SENTOV: GANGLIO CENTINELA EN CÁNCER DE OVARIO EN ESTADIO INICIAL."**

Promotor: **INSTITUTO DE INVESTIGACION SANITARIA LA FE**

Investigador principal	Centro de realización del estudio
Dr. Victor Lago Leal	HOSPITAL UNIVERSITARIO Y POLITÉCNICO LA FE

HOJA DE INFORMACIÓN AL PACIENTE Y CONSENTIMIENTO INFORMADO

Código de Protocolo: SENTOV	EUDRACT: 2017-003683-12	Promotor: Instituto de Investigación Sanitaria La Fe
---------------------------------------	-----------------------------------	---

Versión: 1.0	Fecha de la versión: 19/09/2017
---------------------	--

Nombre del Investigador Principal: Víctor Lago Leal Datos de contacto: 961-244000 (Extensión 244117)	Centro: HUIP La Fe Servicio: Ginecología
---	---

Título del ensayo: SENTOV: Ganglio centinela en cáncer de ovario en estadio inicial

1. INTRODUCCIÓN:

Nos dirigimos a usted para informarle sobre un estudio en el que se le invita a participar. El estudio ha sido aprobado por el Comité de Ética de la Investigación con Medicamentos del Hospital Universitario y Politécnico la Fe y la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios, de acuerdo a la legislación vigente, el Real Decreto 1090/2015, de 4 de diciembre, por el que se regulan los ensayos clínicos con medicamentos.

Nuestra intención es tan sólo que usted reciba la información correcta y suficiente para que pueda evaluar y juzgar si quiere o no participar en este estudio. Para ello lea esta hoja informativa con atención y nosotros le aclararemos las dudas que le puedan surgir después de la explicación. Además, puede consultar con las personas que considere oportunas.

2. PARTICIPACIÓN VOLUNTARIA:

Debe saber que su participación en este estudio es voluntaria y que puede decidir no participar y retirar el consentimiento en cualquier momento, sin que por ello se altere la relación con su médico ni se produzca perjuicio alguno en su tratamiento.

3. DESCRIPCIÓN GENERAL DEL ESTUDIO:

¿Qué es y qué persigue este estudio?

Hasta un 20 % de los tumores de ovario en estadios aparentemente iniciales presentarán metástasis en los ganglios linfáticos. En el caso de encontrar metástasis en los ganglios, el estadio del tumor pasa de inicial a avanzado cambiando el pronóstico de la enfermedad. Desde hace varios años se está desarrollando una técnica que permitiría conocer el estado de estos ganglios únicamente quitando uno de ellos (“ganglio centinela”) sin necesidad de extirparlos todos en caso de que el centinela fuera negativo.

En nuestro hospital se está llevando a cabo un ensayo clínico en el que le invitamos a participar. Este estudio consiste en localizar en el momento de la operación el ganglio centinela, aunque se realizará igualmente la técnica estándar, es decir extirpación de los ganglios de la pelvis y para-aórticos.

¿Cómo se realizará el estudio?

Si usted acepta participar en el estudio, durante la intervención quirúrgica, se le inyectaría en los ligamentos que sostienen al ovario un radio fármaco que se elimina por los ganglios linfáticos y que nos ayudará a localizar el ganglio centinela seguidamente. Así mismo se le inyectaría un colorante (verde indiocianina) para ayudar a localizar visualmente el ganglio centinela en la intervención.

Es importante saber que igualmente se realizará el procedimiento estándar quitando útero, ovarios, trompas, ganglios de la pelvis y aorta según nuestro protocolo, como se realiza en todas las pacientes en caso de diagnóstico previo de cáncer de ovario.

En el caso de que no se conozca la naturaleza del tumor (si es maligno o benigno) y se proponga para su estudio durante la operación, sólo se realizará la cirugía descrita en caso de confirmarse malignidad del tumor. En el caso de benignidad, no se realizará la técnica de ganglio centinela.

El estudio solo afecta al momento de la intervención quirúrgica, sin que ello modifique el tratamiento estándar, y posteriormente se le realizarían las visitas normales para control de su patología.

Si usted decide participar en este estudio deberá comprometerse a seguir el protocolo que se le dará y a acudir a la visita extraordinaria. También debe comunicarnos cualquier efecto adverso que cree pudiera estar relacionado con el estudio (y el medicamento usado).

El calendario de visitas será el mismo que si no participara en el estudio:

- **Día 0-** Se realizará el procedimiento quirúrgico estándar para su tipo de tumor, y, si acepta participar en el ensayo, también se realizará la técnica de estudio (ganglio centinela). Es posible que durante la operación se den criterios que indiquen que no puede participar, por lo que, en ese caso, no se le realizará la técnica en estudio.
- **Día 30-** Visita en consulta para revisión post quirúrgica y resultados de anatomía patológica.

A continuación, le mostramos los procedimientos que se le realizarán durante el estudio:

Procedimiento	Visita Selección	Evaluación intra-operatoria (día 0)	Control post-operatorio (día 30)
Consentimiento informado	+		
Revisión de Criterios de selección	+	+	
Datos demográficos y comorbilidades	+		
Inyección radio fármaco + verde indocianina		+	
Comprobar migración y Detección y extracción del ganglio(s) centinela(s)		+	
Técnica quirúrgica estándar		+	
Resultados estudio anatomopatológico			+
Acontecimientos Adversos	+	+	+

Usted tiene derecho a revocar su consentimiento y abandonar el estudio en cualquier momento sin dar ninguna explicación y sin que por ello esto afecte su tratamiento posterior.

4. BENEFICIOS Y RIESGOS DERIVADOS DE SU PARTICIPACIÓN EN EL ESTUDIO:

Debe saber que puede que no haya ningún beneficio por su participación en el estudio. El

principal beneficio del estudio es validar la técnica de detección del ganglio centinela, para que, en un futuro próximo, las pacientes con la misma enfermedad que usted únicamente se les extirpe dicho ganglio y según esté afecto o no, se tomarán actitudes terapéuticas diferentes. Hay que tener en cuenta que en caso de que esto fuera demostrado también supondría un beneficio para la sociedad.

El efecto secundario más frecuente tras la inyección del trazador (Tecnecio y verde indocianina) es una disminución transitoria del oxígeno, sin repercusión analítica ni sintomatológica. Menos frecuente son las reacciones alérgicas al verde indocianina, que ocurren mientras el paciente está bajo anestesia general y únicamente deben controlarse con estricta observación, por parte del médico anestesista.

5. TRATAMIENTOS ALTERNATIVOS:

En el caso de no participar en el ensayo, no se realizará la técnica en estudio (ganglio centinela), y se le practicará únicamente la técnica estándar.

El médico del estudio le dará más información si lo desea.

6. CONFIDENCIALIDAD:

El tratamiento, la comunicación y la cesión de los datos de carácter personal de todos los sujetos participantes, se ajustará a lo dispuesto en la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre de protección de datos de carácter personal. De acuerdo a lo que establece la legislación mencionada, usted puede ejercer los derechos de acceso, modificación, oposición y cancelación de datos, para lo cual deberá dirigirse a su médico del estudio. Los datos recogidos para el estudio estarán identificados mediante un código y sólo su médico del estudio o colaboradores podrán relacionar dichos datos con usted y con su historia clínica. Por lo tanto, su identidad no será revelada a persona alguna salvo excepciones, en caso de urgencia médica o requerimiento legal.

Sólo se tramitarán a terceros y a otros países los datos recogidos para el estudio, que en ningún caso contendrán información que le pueda identificar directamente, como nombre

y apellidos, iniciales, dirección, nº de la seguridad social, etc... En el caso de que se produzca esta cesión, será para los mismos fines del estudio descrito y garantizando la confidencialidad como mínimo con el nivel de protección de la legislación vigente en nuestro país.

El acceso a su información personal quedará restringido al médico del estudio, colaboradores, autoridades sanitarias (Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios), al Comité de Ética de la Investigación con Medicamentos y personal autorizado por el promotor, cuando lo precisen para comprobar los datos y procedimientos del estudio, pero siempre manteniendo la confidencialidad de los mismos de acuerdo a la legislación vigente. El acceso a su historia clínica ha de ser sólo en lo relativo al estudio.

7. SEGURO:

El promotor del estudio dispone de una póliza de seguros que se ajusta a la legislación vigente (Real Decreto 1090/2015, de 4 de diciembre, por el que se regulan los ensayos clínicos con medicamentos), que le proporcionará la compensación e indemnización correspondientes en caso de menoscabo de su salud o de lesiones que pudieran producirse en relación con su participación en el estudio. Esta póliza está contratada con la compañía , con nº de póliza

En caso que se necesiten cuidados médicos, los gastos ocasionados por ello es responsabilidad del Promotor.

Le informamos que es posible que su participación en este ensayo clínico puede modificar las condiciones generales y particulares (cobertura) de sus pólizas de seguros (vida, salud, accidente...). Le recomendamos que se ponga en contacto con su compañía de seguros y le informe de su participación en este ensayo para determinar si esto podría afectar su póliza de seguro actual o alguna póliza nueva que vaya a contratar.

8. N° DE URGENCIA PARA PROBLEMAS DEL ENSAYO:

En caso de que desee formular preguntas acerca del estudio o daños relacionados con el mismo, contactar con el médico del estudio Dr. Lago en el número de teléfono +34 961 24 40 00 (Extensión:244117).

9. CONFIDENCIALIDAD:

El tratamiento, la comunicación y la cesión de los datos de carácter personal de todos los sujetos participantes, se ajustará a lo dispuesto en la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre de protección de datos de carácter personal. De acuerdo a lo que establece la legislación mencionada, usted puede ejercer los derechos de acceso, modificación, oposición y cancelación de datos, para lo cual deberá dirigirse a su médico del estudio. Los datos recogidos para el estudio estarán identificados mediante un código y sólo su médico del estudio o colaboradores podrán relacionar dichos datos con usted y con su historia clínica. Por lo tanto, su identidad no será revelada a persona alguna salvo excepciones, en caso de urgencia médica o requerimiento legal.

Sólo se tramitarán a terceros y a otros países los datos recogidos para el estudio, que en ningún caso contendrán información que le pueda identificar directamente, como nombre y apellidos, iniciales, dirección, número de la seguridad social, etc. En el caso de que se produzca esta cesión, será para los mismos fines del estudio descrito y garantizando la confidencialidad como mínimo con el nivel de protección de la legislación vigente en nuestro país.

El acceso a su información personal quedará restringido al médico del estudio, colaboradores, autoridades sanitarias (Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios), al Comité Ético de Investigación Clínica y personal autorizado por el promotor, cuando lo precisen para comprobar los datos y procedimientos del estudio, pero siempre manteniendo la confidencialidad de los mismos de acuerdo a la legislación vigente. El acceso a su historia clínica ha de ser sólo en lo relativo al estudio.

El responsable del registro de datos en la Agencia Española de Protección de Datos será el Instituto de Investigación Sanitaria La Fe.

10. COMPENSACIÓN ECONÓMICA:

El promotor del estudio es el responsable de gestionar la financiación del mismo, por lo que su participación en éste no le supondrá ningún gasto. Su médico NO recibirá ninguna compensación económica por su participación en este estudio y ha declarado que no existen conflictos de intereses.

11. OTRA INFORMACIÓN RELEVANTE:

Cualquier nueva información que se descubra durante su participación y que pueda afectar a su disposición para participar en el estudio, le será comunicada por su médico lo antes posible.

Si usted decide retirar el consentimiento para participar en este estudio, no se añadirá ningún dato nuevo a la base de datos y, puede exigir la destrucción de todas las muestras identificables previamente obtenidas para evitar la realización de nuevos análisis.

También debe saber que puede ser excluido del estudio si el promotor o los investigadores del mismo lo consideran oportuno, ya sea por motivos de seguridad, por cualquier acontecimiento adverso que se produzca por la medicación en estudio o porque consideren que usted no está cumpliendo con los procedimientos establecidos. En cualquiera de los casos, usted recibirá una explicación adecuada del motivo por el que se ha decidido su retirada del estudio.

El promotor podrá suspender el estudio siempre y cuando sea por alguno de los supuestos contemplados en la legislación vigente.

Al firmar la hoja de consentimiento adjunta, se compromete a cumplir con los procedimientos del estudio que se le han expuesto. Cuando acabe su participación recibirá el mejor tratamiento disponible y que su médico considere el más adecuado para su enfermedad.

CONSENTIMIENTO INFORMADO

Título del ensayo: SENTOV: Ganglio centinela en cáncer de ovario en estadio inicial

Yo, _____ (*nombre y apellidos*).

He leído la hoja de información que se me ha entregado.

He podido hacer preguntas sobre el estudio.

He recibido suficiente información sobre el estudio.

He hablado con: _____ (*nombre del Investigador*)

Comprendo que mi participación es voluntaria.

Comprendo que puedo retirarme del estudio:

1º Cuando quiera

2º Sin tener que dar explicaciones.

3º Sin que esto repercuta en mis cuidados médicos.

Presto libremente mi conformidad para participar en el estudio.

Firma del Participante

Firma del Investigador

Fecha

Fecha

Recibiré una copia de esta hoja de información al paciente y documento de consentimiento informado.

Clinical application of the sentinel lymph node technique in early ovarian cancer: a pilot study

V Lago,¹ P Bello,² B Montero,³ L Matute,¹ P Padilla-Iserte,¹ S Lopez,³ M Agudelo,² S Domingo¹

► Additional material is published online only. To view please visit the journal online (<http://dx.doi.org/10.1136/ijgc-2018-000049>).

¹Department of Gynecologic Oncology, University Hospital La Fe, València, Spain

²Department of Nuclear Medicine, University Hospital La Fe, València, Spain

³Department of Pathology, University Hospital La Fe, València, Spain

Correspondence to
V Lago, Department of Gynecologic Oncology, University Hospital La Fe, Valencia 46026, Spain; victor.lago.leal@hotmail.com

Received 1 June 2018
Revised 20 September 2018
Accepted 4 October 2018



© IGCS and ESGO 2018. No commercial re-use. See rights and permissions. Published by BMJ.

To cite: Lago V, Bello P, Montero B, et al. *Int J Gynecol Cancer* Published Online First: [please include Day Month Year]. doi:10.1136/ijgc-2018-000049

HIGHLIGHTS

- Detection of sentinel lymph nodes in early-stage ovarian cancer appears to be achievable.
- The sentinel lymph node technique was performed in 10 patients with a detection of 100%.
- The tracer distribution rates of sentinel lymph nodes in the pelvic and para-aortic regions were 87.5% and 70%.

ABSTRACT

Introduction There is limited evidence favoring the use of the sentinel lymph node technique in ovarian cancer, and no standardized approach has been studied. The objective of the present pilot study is to determine the feasibility of the sentinel lymph node technique by applying a clinical algorithm.

Methods Patients with confirmed ovarian cancer were included. ^{99m}Tc and indocyanine green were injected into the ovarian and infundubulo-pelvic ligament stump. A gamma probe and near-infrared fluorescence imaging were used for sentinel lymph node detection.

Results The sentinel lymph node technique was performed in nine patients with a detection rate in the pelvic and/or para-aortic region of 100%. The tracer distribution rates of sentinel lymph nodes in the pelvic and para-aortic regions were 87.5% and 70%, respectively.

Conclusion The detection of sentinel lymph nodes in early-stage ovarian cancer appears to be achievable. Based on these results, a clinical trial entitled SENTOV (SENTinel lymph node Technique in OVarian cancer) will be performed.

INTRODUCTION

Epithelial ovarian cancer is diagnosed as a disease that is apparently limited to the pelvis (FIGO III) in up to 20% of cases.^{1,2} In this scenario, comprehensive surgical staging is recommended, including hysterectomy, unilateral/bilateral salpingo-oophorectomy, omentectomy and pelvic and para-aortic lymphadenectomy.³

Compared with other procedures, lymphadenectomy is the most complex, owing to the advanced surgical skills needed to achieve an appropriate and safe result.⁴ Nevertheless, it is associated with both intra-operative morbidity, such as vascular injury, and a significant post-operative morbidity, even when performed by experts.^{5,6}

The justification for lymphadenectomy is explained by the possible presence of microscopic disease in the lymph nodes. In this case, it determines the

prognosis and adjuvant systemic treatment needed,⁷ as the incidence of positive lymph nodes in patients with early-stage ovarian cancer is between 10–20%.⁸ Theoretically, the omission of an adequate lymphadenectomy in an early clinical stage may lead to the exclusion of adjuvant chemotherapy due to the under-diagnosis of lymph node metastasis. Despite these facts, no benefit of lymphadenectomy in terms of survival in patients with early epithelial ovarian cancer confined to the ovary has been demonstrated,⁹ and in cases of low-grade ovarian cancer, the incidence of lymph node metastasis has been reported recently to be rather low.^{10,11}

The concept of sentinel lymph node consists of the detection of the first node of drainage from a tumor. The absence of metastasis predicts the nodal status of all lymph nodes in a certain anatomic region. The detection of a negative sentinel lymph node suggests that the remaining lymph nodes are not involved. Consequently, lymphadenectomy, and thus, the associated morbidity, can be avoided. The sentinel lymph node technique for assessing regional lymph node status has been widely studied and proven to be effective at replacing lymphadenectomy in breast and vulvar cancer.^{12,13} In other gynecologic cancers, such as cervical and uterine cancers, the sentinel node technique is currently halfway to standardization.^{14,15}

Ovarian cancer in an early stage may suppose an ideal tumor case for application of the sentinel lymph node technique for the following reasons: lymphadenectomy is a difficult procedure associated with high morbidity and results in the absence of lymph node involvement in a high percentage of cases. Nevertheless, both technical difficulty and the risk of tumor dissemination associated with the injection of tracers into the ovarian cortex^{16,17} has limited the number of published studies.^{16–21} The objective of the present pilot study is to determine the feasibility of the sentinel lymph node technique in an apparent early-stage ovarian cancer by applying a clinical algorithm.

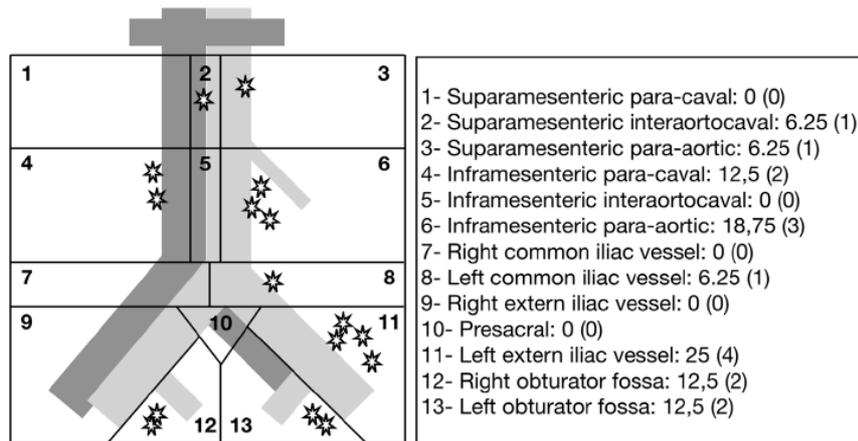


Figure 1 Distribution of sentinel lymph nodes.

METHODS

The study has been approved by the institutional review board and local ethics committee. Patients with suspicious or confirmed adnexal masses were assessed for eligibility. We prospectively included patients with apparent early-stage ovarian cancer who met the following inclusion criteria: >18 years of age, suspicious adnexal mass (unilateral or bilateral) at CT imaging or confirmed ovarian tumor after previous surgery (unilateral/bilateral salpingo-oophorectomy ± hysterectomy) and signed an informed consent form. All patients underwent total body CT scan to evaluate the extent of disease, including pre-operative assessment of nodal involvement.

The exclusion criteria were as follows: unsuspected tumor presence according to FIGO (International Federation

of Gynecology and Obstetrics) stage III, previous vascular surgery (cava vein, aorta, iliac vessels), previous lymphadenectomy (pelvic or para-aortic), history of lymphoma, radiotherapy (pelvic or para-aortic fields), a benign result after frozen section in the case of a suspicious adnexal mass, and/or previous allergic reaction to colloids or indocyanine green.

For the detection of sentinel lymph nodes, two methods were used: 99mTc and indocyanine green. After the abdominal cavity was accessed, in cases of previously unconfirmed malignant histology, the suspicious ovarian tumor was removed. Unilateral or bilateral salpingo-oophorectomy was performed, but hysterectomy was performed only if it was necessary to avoid rupture of the tumor capsule. The surgical specimen was then submitted for frozen sectioning.²² In the case of malignancy, the sentinel lymph node technique was performed. We subperitoneally injected 0.2 mL of saline solution containing 37 mBq of 99mTc nanocolloid (Albu-res, Pharmaceutical Nycomed Amersham, Braunschweig, Germany). At the same time, 0.5 mL of indocyanine green (concentration 1.25 mg/mL) was injected. We used a 27 G needle at each injection point (online supplementary video).

In cases of unilateral tumors and no previous hysterectomy, the injection points were at the infundibulo-pelvic and ovarian stumps. On the other hand, for bilateral tumors and no previous hysterectomy, the injection points were both infundibulo-pelvic and ovarian ligament stumps. If hysterectomy was performed before the

sentinel lymph node technique, the injection was made only at one or both infundibulo-pelvic stumps in cases of unilateral or bilateral tumors, respectively.

After a minimum of 15 min, the point of injection and migration of the sentinel lymph nodes were checked with an intra-operative mobile gamma camera (Sentinellatm, Oncovision) for descriptive purposes only. Thirty minutes after the injection, the SLN procedure was started regardless of probe migration with the IMGc.

Guided by the acoustic signal of a gamma probe (Wprobe wireless gamma probe STD and LAP, Oncovision), we performed a minimum dissection looking for the hottest sentinel lymph node(s) in the pelvic/para-aortic region. We simultaneously used the Imagen1 HUB-OPAL1 (NIR/ICG system) (Karl Storz Endoscopy, GmbH, Mittelstrasse, Tuttlingen, Germany) to detect the sentinel lymph node(s)

Table 1 Baseline characteristics

Age (mean±SD (range)); year	45±13.3 (26–74)
BMI (mean±SD (range)); kg/m ²	24.9±4.9 (20.9–35.2)
Diagnosis, n (%)	
Pre-operative	5 (50)
Intra-operative	5 (50)
Previous surgery, n (%)	
None	5 (50)
USO	3 (30)
BSO	1 (10)
BSO + hysterectomy	1 (10)
Apparent FIGO stage, n (%)	
IA	6 (60)
IB	1 (10)
IC	2 (20)
IIA	1 (10)

BMI, body mass index; BSO, bilateral salpingo-oophorectomy; FIGO, International Federation of Gynecology and Obstetrics; USO, unilateral salpingo-oophorectomy.

Table 2 Surgical data and sentinel lymph node results

Pre-operative Ca 125 (mean±SD (range))	532±710 (6–1379)
Ascitis (mean±SD (range)); mL	400±978.5 (0–3000)
Approach, n (%)	
Laparoscopy	3 (30)
Laparotomy	7 (70)
Main tumor size (mean±SD (range)); mm	162±66 (75–250)
Intra-operative complication, n (%)	
Vascular injury	1 (10)
Bowel injury	0 (0)
Bladder/ureteral injury	0 (0)
Surgical time (mean±SD (range)); min	262±49 (210–305)
Point of injection, n (%)	
Utero-ovarian ligament stump	
Not possible (previous hysterectomy)	2 (20)
Unilateral	7 (70)
Bilateral	1 (10)
Infundibulo-pelvic ligament stump	
Unilateral	8 (80)
Bilateral	2 (20)
Sentinel lymph node detection tracer rate, n (%)	
Tc99	10 (100)
Indocyanine green	9 (90)
Migration, n (%)	
Pelvic and/or para-aortic	10 (100)
Pelvic unilateral	7 (87.5)
Para-aortic	7 (70)
Detection time after injection (mean±SD (range)); min	54±31 (25–120)
No. of sentinel lymph nodes harvested (mean±SD (range))	
Pelvic and/or para-aortic	2.55±1.6 (1–5)
Pelvic	1.86±1.35 (0–4)
Para-aortic	1.50±1.41 (0–4)

died with indocyanine green. Any lymph node with a remarkably higher count than the background was considered a sentinel lymph node and was harvested separately. All retrieved sentinel lymph nodes were classified according to the anatomical region in which they were located (Figure 1).

After location and resection of sentinel lymph node(s), a systematic surgical staging was accomplished including: hysterectomy, contralateral adnexectomy if needed, pelvic and para-aortic lymphadenectomy, omentectomy, abdominal wash (performed after the initial abdominal access), and appendectomy in the case of mucinous tumors. Regarding the extent of the pelvic lymphadenectomy, dissection was performed within the origin of the external

iliac vessels and continued caudally around them along the medial border of the psoas muscle until the deep inferior epigastric vessels were reached. The lateral limit of dissection was the fascia covering the psoas muscle, and the depth limit was the obturator nerve and vessels, including the lymphatic tissue from the obturator fossa. The medial margin of the lymphadenectomy was represented by an imaginary plane parallel to the umbilical artery. In addition, lymphatic tissue was cleared from the obturator fossa. Para-caval and para-aortic lymphadenectomy was performed by removing the inter-cavaortic, pre-caval and pre-aortic nodal groups included between the renal vein (upper limit), common iliac vessel (lower limit), and both ureters (lateral limits), as well as the pre-sacral nodes.

Both sentinel lymph nodes and non-sentinel lymph nodes were processed according to a standard protocol for lymph node examination; these were cut into single sections or, in the case of a diameter >1 cm, into 2–3 sections and stained with hematoxylin-eosin before microscopy.

RESULTS

Sixteen patients were considered for inclusion. Six of them were excluded for the following reasons: four cases due to a benign result of the intra-operative examination and two cases due to the inability to identify the target injection point because of severe adherence syndrome. Finally, the sentinel lymph node technique was performed in 10 patients.

The mean±SD age at diagnosis was 45±13.3 years, and the body mass index was 24.9±4.9 kg/m². In cases where no previous surgery had been performed, malignancy was confirmed by intra-operative examination (Table 1). The approach was laparoscopy in three cases and laparotomy in the other seven cases due to the size of the tumor (Table 2). An intra-operative examination was performed in the two cases with no confirmation of malignancy, and the sentinel lymph node technique was not performed, as explained earlier. In one case, hysterectomy and bilateral

salpingo-oophorectomy were needed during the intra-operative examination (due to the risk of tumor rupture). The mean±SD tumor size was 162±66 mm (range 75–250 mm) at diagnosis.

In seven cases, 99mTc+indocyanine green was injected intra-operatively into the ovarian ligament stump. In the other two cases, it was not injected because a hysterectomy had been performed previously or during the intra-operative examination. Regarding the infundibulo-pelvic ligament stump, the injection was performed in all cases, unilateral injection in eight cases and bilateral injection in two other cases due to the involvement of both ovaries (Table 2). There were no adverse or clinically detectable pharmacologic effects in any of the nine subjects. Thirty minutes after injection, the point of injection and sentinel lymph node migration was assessed with an intra-operative mobile gamma camera (100% detection rate).

A sentinel lymph node was detected in the pelvic and/or para-aortic region in 10 (100%) and nine (90%) cases using the gamma probe and indocyanine green camera, respectively. The migration and tracer distribution rates of sentinel lymph nodes in the pelvic region were 87.5% (7/8) and 70% (7/10), respectively, in cases of para-aortic nodes. Mapping of the distribution of the sentinel

Tumor grade, n (%)	
Low	2 (20)
High	8 (80)
Histotype, n (%)	
Serous	6 (60)
Endometrioid	1 (10)
Clear cells	3 (30)
LVI, n (%)	
No	8 (80)
Yes	2 (20)
Final FIGO stage, n (%)	
IA	1 (10)
IC	5 (50)
IIA	1 (10)
IIIA1 (lymph node metastasis)	2 (20)
IIIA2 (microscopic at the omentum)	1 (10)
Total number of removed lymph nodes (mean±SD (range))	
Pelvic LND	18±6 (12–30)
Para-aortic LND	20±9 (9–34)
Positive nodes, n (%)	
Pelvic SLN	1 (10)
Pelvic no SLN	0 (0)
Para-aortic SLN	0 (0)
Para-aortic no SLN*	1 (10)

*The positive para-aortic node was in a patient in which the SLN node was not identified at the para-aortic field.

FIGO, International Federation of Gynecology and Obstetrics; LND, lymphadenectomy; LVI, lymph vascular invasion; SLN, sentinel lymph node.

lymph nodes detected is shown in Figure 1. The mean number of harvested sentinel lymph nodes was 2.55 ± 1.6 (range 1–6): a mean of 1.86 ± 1.35 (0–4) nodes in the pelvic field and 1.50 ± 1.41 nodes (range 0–4) in the para-aortic region. The distribution of the retrieved sentinel lymph nodes is shown in Figure 1. The mean time from injection to the resection of sentinel lymph nodes was 54 ± 31 min (range 25–120 min). Complete surgical staging was performed after the intra-operative examination and sentinel lymph node technique (if not previously performed) as follows: hysterectomy, contralateral salpingo-oophorectomy, systematic pelvic and para-aortic lymphadenectomy, omentectomy, and peritoneal cytology. The final histotypes were serous (six cases), endometrioid (one case) and clear cell (three cases). Of these, 20% (2/10) were classified as low grade and 80% (8/10) as high grade. The mean number of retrieved lymph nodes was 18 ± 6 (range 12–30) and 20 ± 9 (range 9–34) in the pelvic and para-aortic locations, respectively (Table 3). The final FIGO stage was IA in one case (10%), IC in five cases (50%), and IIA in one patient (10%). Two patients were finally upgraded to stage IIIA1 because of lymph node metastasis. One of them was found in one pelvic sentinel lymph node. The other was a positive

para-aortic node in a patient in whom the sentinel lymph node was not identified at the para-aortic field because of the absence of migration. The other patient was upgraded to stage IIIA2 because of the presence of microscopic disease at the omentum.

DISCUSSION

To date, pelvic and para-aortic LND are the standard procedures in early ovarian cancer.³

Nevertheless, due to the lack of a benefit in terms of survival⁹ and the low incidence of microscopic lymph node metastasis^{8 10 11} associated with morbidity related to the LND,^{4 6} this issue remains controversial.

In this pilot study, we propose a clinical scheme for a sentinel lymph node technique in ovarian cancer and delineate its applicability. The approach was not a limitation, as the procedure was performed either by laparotomy or laparoscopy. Nevertheless, the presence of a severe adherence syndrome was the main hindrance to performing the technique. The use of ^{99m}Tc allowed the detection of a sentinel lymph node in at least one field (pelvic and/or para-aortic) in 100% of cases, and the use of indocyanine green was very useful for detection in most cases, with a detection rate of 90%.

Regarding each point of injection, migration and sentinel lymph node detection were easier to achieve in the pelvic versus para-aortic field, with a detection rate of 87.5% (7/8) and 70% (7/10), respectively.

One of the advantages of the proposed scheme is that the sentinel lymph node technique is only performed in cases of malignancy by intra-operative examination, restricting the use of ^{99m}Tc and indocyanine green. In contrast, the surgical time is extended by approximately 1 hour by the performance of the sentinel lymph node technique.

Two patients were upgraded to FIGO IIIA1. One presented metastasis at one of the sentinel lymph nodes harvested, and the rest of the pelvic and para-aortic nodes in this patient were negative. Hence, the negative predictive value of the SLN technique was 100%. In the other patient upgraded by lymph node metastasis, there was no migration-detection of sentinel lymph nodes at the para-aortic field, and a positive node was found among those retrieved after para-aortic LND.

Most of the previously published series^{16–21} explored the technique in patients with endometrial cancer or borderline ovarian tumors. Only some of the studies performed the technique in patients with apparent early-stage ovarian cancer: Kepple et al included six patients with epithelial ovarian cancer, Hassanzadeh et al included 11 patients, Buda et al included seven patients and Nyberg et al included four patients. However, none of them proposed a standardized approach to cases of suspected or confirmed ovarian cancer. Different points of injection have been proven. It has been described that tracers should be injected into both ovarian ligaments with a detection rate of between 90–100%. An injection near the hilum of the ovary has also been performed with a detection rate between 94–100%. Nevertheless, injection at this point is not feasible in the case of previously performed adnexectomy or if it is performed for the purpose of intra-operative examination. Injection

into the cortex of the ovary has also been shown to have a worse detection rate (40–100%).

An assortment of different tracers has been used for SLN detection, such as CH40 (activated carbon particles), 99mTc albumin colloid, blue dye or indocyanine green, either alone or in combination, and 99mTc is the most commonly used. Nevertheless, a standardized dose has not yet been established. Based on previously published experiences, we delineated a protocol that could be adopted and prospectively integrated into clinical practice once confirmed by a clinical trial.

The role of single photon emission CT (SPECT) after the sentinel lymph node technique for the detection of residual lymph nodes has been studied by Speth et al.²³ A discrepancy between the gammaprobe and SPECT was found. Nevertheless, most of the hotspots detected by SPECT after surgery were in the pelvic region, and were probably related to the injection sites. The presence of hotspots at the para-aortic area may be explained by the type of surgery performed (lymph node sampling).

Further studies are needed in order to delineate the tracer dose, point of injection and feasibility of the clinical algorithm for the sentinel lymph node technique in ovarian cancer. With this aim, a clinical trial entitled SENTOV (SENTinel lymph node Technique in Ovarian cancer) will be performed in our center (EudraCT Number: 2017-003683-12).

CONCLUSIONS

In light of the findings of this pilot study, a clinical trial will be performed in our center to establish an evidence-based conclusion. The sentinel lymph node technique appears to be applicable in early-stage ovarian cancer, and the presence of severe adherence syndrome is the main concern when performing the technique. A future clinical trial entitled SENTOV (SENTinel lymph node Technique in Ovarian cancer) will be performed to delineate the tracer dose, point of injection and feasibility of the clinical algorithm for the sentinel lymph node technique in ovarian cancer (EudraCT number: 2017-003683-12).

Funding The authors have not declared a specific grant for this research from any funding agency in the public, commercial or not-for-profit sectors.

Competing interests None declared.

Ethics approval Obtained.

Provenance and peer review Not commissioned, externally peer reviewed.

REFERENCES

- Young RC, Walton LA, Ellenberg SS, et al. Adjuvant therapy in stage I and stage II epithelial ovarian cancer. Results of two prospective randomized trials. *N Engl J Med* 1990;322:1021–7.
- Berek JS, Crum C, Friedlander M. Cancer of the ovary, fallopian tube, and peritoneum. *Int J Gynaecol Obstet* 2012;119(Suppl 2):S118–S129.
- Timmers PJ, Zwiderman K, Coens C, et al. Lymph node sampling and taking of blind biopsies are important elements of the surgical staging of early ovarian cancer. *Int J Gynecol Cancer* 2010;20:1142–7.
- Trimbos JB. Lymphadenectomy in ovarian cancer: standard of care or unnecessary risk. *Curr Opin Oncol* 2011;23:507–11.
- Maggioni A, Benedetti Panici P, Dell'Anna T, et al. Randomised study of systematic lymphadenectomy in patients with epithelial ovarian cancer macroscopically confined to the pelvis. *Br J Cancer* 2006;95:699–704.
- Di Re F, Baiocchi G. Value of lymph node assessment in ovarian cancer: Status of the art at the end of the second millennium. *Int J Gynecol Cancer* 2000;10:435–42.
- Ledermann JA, Raja FA, Fotopoulou C, et al. Newly diagnosed and relapsed epithelial ovarian carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up.
- Kleppe M, Wang T, Van Gorp T, et al. Lymph node metastasis in stages I and II ovarian cancer: a review. *Gynecol Oncol* 2011;123:610–4.
- Sakuragi N, Yamada H, Oikawa M, et al. Prognostic significance of lymph node metastasis and clear cell histology in ovarian carcinoma limited to the pelvis (pT1M0 and pT2M0). *Gynecol Oncol* 2000;79:251–5.
- Lago V, Minig L, Fotopoulou C. Incidence of lymph node metastases in apparent early-stage low-grade epithelial ovarian cancer: a comprehensive review. *Int J Gynecol Cancer* 2016;26:1407–14.
- Minig L, Heitz F, Cibula D, et al. Patterns of lymph node metastases in apparent stage I low-grade epithelial ovarian cancer: a multicenter study. *Ann Surg Oncol* 2017;24:2720–6.
- de Hullu JA, Hollema H, Piers DA, et al. Sentinel lymph node procedure is highly accurate in squamous cell carcinoma of the vulva. *J Clin Oncol* 2000;18:2811–6.
- Mansel RE, Fallowfield L, Kissin M, et al. Randomized multicenter trial of sentinel node biopsy versus standard axillary treatment in operable breast cancer: the ALMANAC trial. *J Natl Cancer Inst* 2006;98:599–609.
- El-Ghobashy AE, Saidi SA. Sentinel lymph node sampling in gynaecological cancers: techniques and clinical applications. *Eur J Surg Oncol* 2009;35:675–85.
- Giammarile F, Vidal-Sicart S, Valdés Olmos RA. Uncommon applications of sentinel lymph node mapping: urogenital cancers. *Q J Nucl Med Mol Imaging* 2014;58:161–79.
- Negishi H, Takeda M, Fujimoto T, et al. Lymphatic mapping and sentinel node identification as related to the primary sites of lymph node metastasis in early stage ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2004;94:161–6.
- Hassanzadeh M, Hosseini Farahabadi E, Yousefi Z, et al. Lymphatic mapping and sentinel node biopsy in ovarian tumors: a study using intra-operative Tc-99m-phytate and lymphoscintigraphy imaging. *J Ovarian Res* 2016;9:55.
- Nyberg RH, Korkola P, Mäenpää J. Ovarian sentinel node: is it feasible? *Int J Gynecol Cancer* 2011;21:568–72.
- Kleppe M, Brans B, Van Gorp T, et al. The detection of sentinel nodes in ovarian cancer: a feasibility study. *J Nucl Med* 2014;55:1799–804.
- Buda A, Passoni P, Corrado G, et al. Near-infrared fluorescence-guided sentinel node mapping of the ovary with indocyanine green in a minimally invasive setting: a feasible study. *J Minim Invasive Gynecol* 2017;24:165–70.
- Nyberg RH, Korkola P, Mäenpää JU. Sentinel node and ovarian tumors: a series of 20 patients. *Int J Gynecol Cancer* 2017;27:684–9.
- Medeiros LR, Rosa DD, Edelweiss MI, et al. Accuracy of frozen-section analysis in the diagnosis of ovarian tumors: a systematic quantitative review. *Int J Gynecol Cancer* 2005;15:192–202.
- Speth SC, Kruitwagen RF, Kleppe M, et al. Comparison of intraoperative γ -probe imaging and postoperative SPECT/CT in detection of sentinel nodes related to the ovary. *J Nucl Med* 2017;58:243–5.

Sentinel lymph node in apparent early ovarian cancer: open technique

Victor Lago,¹ Pilar Bello,² María Tíermes Marina Martín,¹ Beatriz Montero,³ Pablo Padilla-Iserte,¹ Susana Lopez,³ Luis Matute,¹ Santiago Domingo¹

► This video is too large to play in the PDF, please visit the full text version online at: <https://ijgc.bmj.com/content/10.1136/ijgc-2019-000732>.

¹Gynecologic Oncology Department, University Hospital La Fe, Valencia, Spain

²Nuclear Medicine Department, University Hospital La Fe, Valencia, Spain

³Pathology Department, University Hospital La Fe, Valencia, Spain

Correspondence to

Dr Victor Lago, University Hospital La Fe, Valencia 46026, Spain; victor.lago.leal@hotmail.com

Accepted 18 September 2019

In apparent early stage ovarian cancer, complete surgical staging surgery including systematic lymphadenectomy is recommended at the time of diagnosis. Although minimally invasive surgery can be carried out for re-staging, laparotomy is the standard surgical approach recommendation to treat and stage patients with apparent early stage ovarian cancer.¹ After complete staging surgery, approximately 14% of the patients are upstaged due to positive lymph nodes.² Nevertheless, low grade carcinomas may present a lower rate of lymph node involvement.³ The sentinel lymph node technique has been reported to be feasible in a recent pilot study.⁴ In an attempt to avoid the potential drawbacks of lymphadenectomy, two clinical trials (SENTOV and SELLY) are currently ongoing to clarify the use of the sentinel lymph node technique in early ovarian cancer.

Video 1 explains step-by-step the sentinel lymph node procedure in a patient diagnosed with a suspicious adnexal mass. Exploratory laparotomy and adnexectomy, followed by frozen section, were performed. The intra-operative pathology examination confirmed a carcinoma. For sentinel lymph node detection, a combination of two methods was used: technetium-99m nanocolloid and indocyanine green. The injection points were at the infundibulopelvic and ovarian ligament stumps. We injected subperitoneally 0.2 mL of saline solution containing 37 MBq of technetium-99m nanocolloid followed by 0.5 mL of indocyanine green. We used a 27 G needle at each injection point. After a minimum of 15 min, the operative field

was checked with an intra-operative mobile gamma camera for descriptive purposes only. Guided by the acoustic signal of the gamma probe and a near-infrared camera, we performed a minimum dissection looking for the sentinel lymph node or nodes in the pelvic and para-aortic region. Any lymph node with a remarkable radioactivity count higher than 10 times the background and dyed with indocyanine green was considered a sentinel lymph node and was harvested separately. A systematic surgical staging was performed after the sentinel lymph node procedure was accomplished. Between 2017 and 2019, this procedure was performed in 30 patients, in the context of our pilot experience⁴ and the clinical trial SENTOV (NCT03452982).

Twitter María Tíermes Marina Martín @Tíermes

Contributors VL: conceptualization, project administration, surgery, video editing, writing the original draft. PB: conceptualization, review of draft. MTMM: video recording and surgery. BM: conceptualization, review of draft. PP-I: conceptualization, surgery and review of draft. SL: conceptualization, review of draft. LM: conceptualization, surgery and review of draft. SD: conceptualization, project administration, surgery and video recording, supervision, review of draft.

Funding This study was funded by Precipita (Crowdfunding campaign).

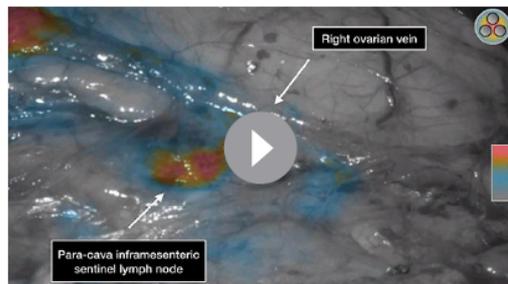
Competing interests None declared.

Patient consent for publication Not required.

Provenance and peer review Commissioned; internally peer reviewed.

REFERENCES

- Colombo N, Sessa C, du Bois A, *et al*. ESMO-ESGO consensus conference recommendations on ovarian cancer: pathology and molecular biology, early and advanced stages, borderline tumours and recurrent disease. *Ann Oncol* 2019;30:672–705.
- Kleppe M, Wang T, Van Gorp T, *et al*. Lymph node metastasis in stages I and II ovarian cancer: a review. *Gynecol Oncol* 2011;123:610–4.
- Lago V, Minig L, Fotopoulou C. Incidence of lymph node metastases in apparent early-stage low-grade epithelial ovarian cancer: a comprehensive review. *Int J Gynecol Cancer* 2016;26:1407–14.
- Lago V, Bello P, Montero B, *et al*. Clinical application of the sentinel lymph node technique in early ovarian cancer: a pilot study. *Int J Gynecol Cancer* 2019;29:377–81.



Video 1.



© IGCS and ESGO 2019. No commercial re-use. See rights and permissions. Published by BMJ.

To cite: Lago V, Bello P, Marina Martín MT, *et al*. *Int J Gynecol Cancer* Published Online First: [please include Day Month Year]. doi:10.1136/ijgc-2019-000732

▶ VIDEO ARTICLE

Sentinel lymph node technique in apparent early ovarian cancer: Laparoscopic technique

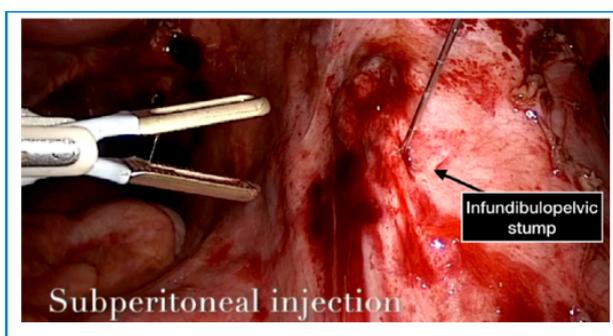
Víctor Lago MD¹, Pilar Bello MD PhD², Luis Matute MD¹, Pablo Padilla-Iserte MD PhD¹, Tiermes Marina MD¹, Marc Agudelo MD² and Santiago Domingo MD PhD¹

¹ Gynecologic Oncology Department, University Hospital La Fe, Valencia Spain

² Nuclear Medicine Department, University Hospital La Fe, Valencia Spain

ABSTRACT **Objective:** To demonstrate the feasibility of laparoscopic sentinel lymph node technique in apparent early stage ovarian cancer
Design: Video illustrating the laparoscopic performance of the sentinel lymph node technique in ovarian cancer
Setting: The Gynecologic oncology Department at the University Hospital La Fe.
Interventions: The injection points were at the infundibulopelvic and ovarian ligament stumps. 0.2 milliliter of saline solution containing 37 Megabecquerel of technetium-99m nanocolloid followed by 0.5 milliliter of indocyanine green were injected subperitoneally. We used a 27G needle at each injection point. After a minimum of 15 minutes, the operative field was checked with an intraoperative mobile gamma camera for descriptive purposes. 30 minutes after the injection, the sentinel lymph node procedure was started regardless of probed migration with the intraoperative mobile gamma camera. Guided by the acoustic signal of the gamma probe and the near-infrared camera, we performed a minimum dissection looking for the sentinel lymph node or nodes in the pelvic and para-aortic region. Any lymph node with a remarkable radioactivity count as higher as 10 times the background and/or dyed with indocyanine green was considered a sentinel lymph node and was harvested separately. A systematic surgical staging was performed after the sentinel lymph node procedure was accomplished.
Conclusions: Laparoscopic performance of sentinel lymph node technique in ovarian cancer seems to be achievable. Between 2017 and 2019, this procedure was performed in 30 patients (13 laparoscopic), in the context of our pilot experience and the clinical trial SENTOV (NCT03452982).

Keywords Laparoscopy; sentinel lymph node; ovarian cancer



The authors declare that they have no conflict of interest.
Corresponding author: Víctor Lago, MD, Gynecologic Oncology Department, University Hospital La Fe, Valencia, Spain.
Email: victor.lago.leal@hotmail.com

1553-4650/\$ — see front matter © 2019 AAGL. All rights reserved.
<https://doi.org/10.1016/j.jmig.2019.09.790>

Supplementary materials

Supplementary material associated with this article can be found in the online version at <https://doi.org/10.1016/j.jmig.2019.09.790>

Submitted July 18, 2019, Revised September 22, 2019, Accepted for publication September 27, 2019

Available at www.sciencedirect.com and www.jmig.org



Sentinel lymph node technique in early-stage ovarian cancer (SENTOV): a phase II clinical trial

Victor Lago,^{1,2,3} Pilar Bello,⁴ Beatriz Montero,⁵ Luis Matute,¹ Pablo Padilla-Iserte,¹ Susana Lopez,⁵ Tirmes Marina,¹ Marc Agudelo,⁴ Santiago Domingo¹

► Additional material is published online only. To view please visit the journal online (<http://dx.doi.org/10.1136/ijgc-2020-001289>).

¹Gynecologic Oncology Department, University Hospital La Fe, Valencia, Spain

²Woman's Health Research Group, Medical Research Institute La Fe (IISLAFE), Valencia, Spain

³Spanish Clinical Research Network, SCReN-IIS La Fe (PT17/0017/0035), Valencia, Spain

⁴Nuclear Medicine Department, University Hospital La Fe, Valencia, Spain

⁵Pathology Department, University Hospital La Fe, Valencia, Spain

Correspondence to

Dr Victor Lago, Gynecologic Oncology Department, University Hospital La Fe, Av. Fernando Abril Martorell, Tower F, 3rd Floor, 46026, Valencia, Spain; victor.lago.leal@hotmail.com

Received 6 February 2020

Revised 18 March 2020

Accepted 23 March 2020



© IGCS and ESGO 2020. Re-use permitted under CC BY-NC. No commercial re-use. Published by BMJ.

To cite: Lago V, Bello P, Montero B, et al. *Int J Gynecol Cancer* Published Online First: [please include Day Month Year]. doi:10.1136/ijgc-2020-001289

Highlights

- ^{99m}Tc and indocyanine green were used to detect the sentinel lymph nodes (SLN) in patients with early ovarian cancer.
- SLN were detected in 14/15 (93%) pelvic and all 20 (100%) para-aortic regions.
- There were no intraoperative or postoperative adverse events within 30 days of follow-up.

ABSTRACT

Objective Early-stage ovarian cancer might represent an ideal disease scenario for sentinel lymph node application. Nevertheless, the published experience seems to be limited. Our objective was to assess the feasibility and safety concerns of sentinel lymph node biopsy in patients with clinical stage I–II ovarian cancer.

Methods We conducted a prospective cohort study of 20 patients with histologically confirmed ovarian cancer. ^{99m}Tc and indocyanine green were injected into both the utero-ovarian and infundibulopelvic ligament stump, if they were present, during surgical staging. An intraoperative gamma probe and near-infrared fluorescence imaging were used to detect the sentinel lymph nodes. Inclusion criteria included: >18 years of age, suspicious adnexal mass (unilateral or bilateral) at ultrasound and CT imaging or confirmed ovarian tumor after previous surgery (unilateral or bilateral salpingo-oophorectomy with or without hysterectomy). Adverse events were recorded through postoperative day 30. The primary trial end point was to report adverse events related to the technique, including the use of ^{99m}Tc and ICG intraperitoneally, as well as the feasibility of the technique.

Results A total of 20 patients were included in the analysis. Sentinel lymph nodes were detected in 14/15 (93%) pelvic and all 20 (100%) para-aortic regions. Five patients did not have utero-ovarian injection because of prior hysterectomy. The mean time from injection to sentinel lymph node resection was 53±15 min (range; 30–80). The mean number of harvested sentinel lymph nodes was 2.2±1.5 (range; 0–5) lymph nodes in the pelvic and 3.3±1.8 (range; 1–7) lymph nodes in the para-aortic region. There were no adverse intraoperative events, nor any within the 30 days of follow-up related with the technique.

Conclusion Sentinel lymph node mapping in early-stage ovarian cancer is feasible without major intraoperative or < 30 days safety concerns. (NCT03452982).

Trial registration number ClinicalTrials.gov, NCT03452982.

INTRODUCTION

Ovarian cancer is diagnosed as an early disease that is limited to the pelvis in up to 20% of cases.^{1,2} Once histologically confirmed, comprehensive surgical staging is recommended to accurately determine the extent of disease and guide postoperative treatment planning.³ Lymphadenectomy is a time consuming and complex procedure that requires advanced surgical skills to achieve an appropriate extended dissection and a safe result.⁴ Moreover, it is associated with both intraoperative and post-operative morbidity, even when performed by an expert gynecologic oncologist.^{5,6} Knowledge of the lymph node status determines the prognosis and helps to tailor adjuvant systemic treatment.^{7,8} Nevertheless, in cases of low-grade ovarian cancer, the incidence of metastasis was recently reported to be rather low.^{9,10} Omission of, or inadequately performed lymphadenectomy, may lead to understaged disease or even the exclusion of adjuvant chemotherapy. Notwithstanding, there is no demonstrated benefit from lymphadenectomy in terms of survival in patients with apparent early stage ovarian cancer.¹¹

Sentinel lymph node mapping is intended to detect the first at-risk node that drains from a tumor. When performed correctly, the absence of a metastasis within the sentinel lymph node predicts that the remaining lymph nodes in a certain anatomical region are not involved. Consequently, the more extensive lymphadenectomy, and thus the associated morbidity, can be avoided. Sentinel lymph node mapping has become the standard of care in breast and vulvar cancer,^{12,13} and in patients with cervical and endometrial cancers is gaining significant popularity.^{14,15}

Early-stage ovarian cancer may represent an ideal disease scenario for sentinel lymph node application. Lymphadenectomy is a demanding procedure associated with morbidity that is unnecessary in a high percentage of patients due to the low incidence of

Original research

concerns related to our proposed sentinel lymph node technique and assess its feasibility in patients with clinical stage I–II ovarian cancer.

METHODS

We performed a prospective, single-center trial from March 2018 until July 2019. The study protocol was approved by the institutional review board and local ethics committee before enrollment and was registered on <http://clinicaltrials.gov> (NCT03452982). Patients with suspicious or confirmed adnexal masses were assessed for eligibility. Those with apparent early-stage ovarian cancer (International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) stage I–II) who met the following inclusion criteria were included: >18 years of age, suspicious adnexal mass (unilateral or bilateral) at ultrasound and CT imaging or confirmed ovarian tumor after previous surgery (unilateral or bilateral salpingo-oophorectomy with or without hysterectomy) and provided written informed consent before study enrollment.

Pelvic ultrasound and total body CT scan were performed to evaluate the extent of disease, including preoperative assessment of nodal involvement. Patients were excluded if they withdrew consent before surgery, had apparent stage III or IV disease on imaging, previous vascular surgery (vena cava, aorta, iliac vessels), previous lymphadenectomy (pelvic or para-aortic), history of lymphoma, radiotherapy (pelvic or para-aortic fields), a benign result after frozen section histology in the case of suspicious adnexal mass, and/or a previous allergic reaction to colloids or indocyanine green (ICG).

Two simultaneous methods were used for sentinel lymph node detection (Figure 1): ^{99m}Tc and ICG. After the abdominal cavity was accessed and peritoneal washings obtained, the suspicious ovarian tumor (in cases of previous unconfirmed malignant histology) was removed. We performed a unilateral or bilateral salpingo-oophorectomy (hysterectomy was performed only if it was necessary to avoid rupture of the tumor capsule) and submitted the surgical specimen for frozen sectioning.²⁴ Sentinel lymph node mapping was performed after malignancy was confirmed. Injection points were at the ipsilateral infundibulopelvic and utero-ovarian ligament stumps for unilateral tumors having no previous hysterectomy, bilateral infundibulopelvic and utero-ovarian stumps for bilateral tumors having no previous hysterectomy, and only the infundibulopelvic stump if a hysterectomy had been previously performed. Saline solution (0.2 mL) that contained 37 mBq ^{99m}Tc nanocolloid (Albu-res, Pharmaceutical Nycomed Amersham, Braunschweig, Germany) was injected subperitoneally. At the same time, 0.5 mL ICG (1.25 mg/mL) was injected. A 27G needle was used at each injection point (Figure 2).^{25,26}

After a minimum of 15 min, the injection point and the area of migration were checked with an intraoperative mobile gamma camera (Sentinella, Oncovision) for descriptive purposes. Thirty minutes after injection, the sentinel lymph node procedure commenced: it was guided by the acoustic signal of a gamma probe (Wprobe wireless gamma probe STD and LAP, Oncovision) by performing minimum dissection while searching for the hottest sentinel lymph node(s) in the pelvic and para-aortic region. We simultaneously used the Imagen1 HUB- OPAL1 (NIR/ICG system; Karl Storz Endoscopy, GmbH, Mittelstrasse, Tuttlingen, Germany)

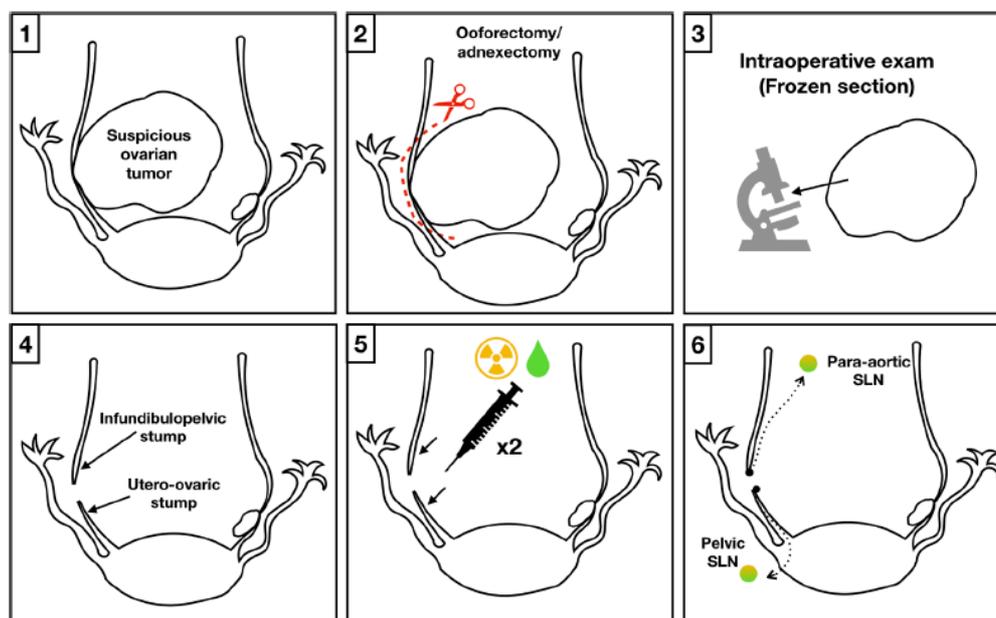


Figure 1 Sentinel lymph node technique in ovarian cancer. 1 and 2: In cases of previously unconfirmed malignant histology, the suspicious ovarian tumor was removed. 3: The surgical specimen was submitted for frozen sectioning. In case of malignancy, the SLN technique was performed. 4: The injection points were at the infundibulopelvic and ovarian stumps. 5: A saline solution containing ^{99m}Tc nanocolloid and ICG were injected subperitoneally at each point. 6: Guided by the acoustic signal of a gamma probe and NIR/ICG system, a minimum dissection looking for the hottest SLN dyed with indocyanine green SLN/s in the pelvic/paraaortic region was performed.

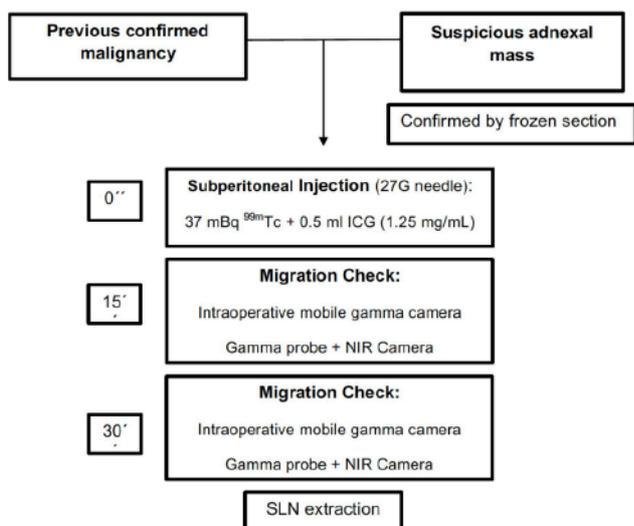


Figure 2 Sentinel lymph node technique scheme.

or the SPY-PHI fluorescence imaging platform (Novadaq/Stryker Corp., Kalamazoo, MI, USA) to detect the sentinel lymph node(s): any lymph node dyed with ICG and with a markedly higher count 10-times higher than the background was considered a sentinel lymph node and it was harvested separately. All retrieved sentinel

lymph nodes were classified according to the anatomical region where they were located.

Next, surgical staging was performed, including hysterectomy, contralateral adnexectomy (if needed), pelvic and para-aortic lymphadenectomy, omentectomy, peritoneal biopsies, and appendectomy in the case of mucinous tumors. Both sentinel lymph nodes and non-sentinel lymph nodes were processed according to a standard protocol for lymph node examination: they were cut into single sections or, when the diameter was >1 cm, into 2–3 sections and stained with haematoxylin and eosin before microscopy. No ultrastaging was performed in this study due to a limitation in funding.

A customized case report form (CRF) was created for data collection and management. A CRF was completed for each patient who provided informed consent. Study data were collected prospectively and monitored by an external technician from the Medical Research Institute La Fe (ISLAFE). The primary trial end point was to report any adverse event related to the technique, including the use of ^{99m}Tc and ICG intraperitoneally, as well as the feasibility of the technique. The second exploratory objectives were to report sensitivity, specificity, and the positive and negative predictive values of the technique, the detection rate and location of sentinel lymph nodes

Descriptive results are reported as absolute frequency (percentage) for nominal variables and as mean/SD and range for

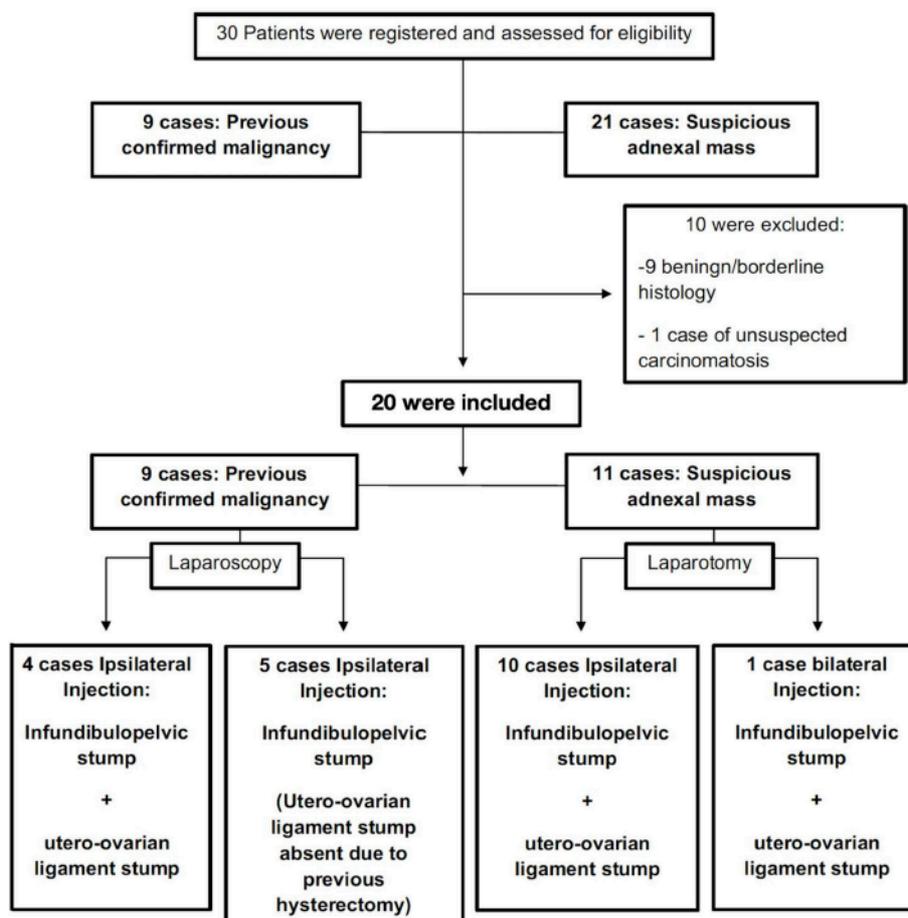


Figure 3 Flow chart of patients included in the study.

Original research

Patient's baseline and surgical characteristics	
Diagnosis; n (%)	
Confirmed	9 (45)
Suspicious	11 (55)
Age [Mean±SD (Range)]; year	50±9 (35-68)
BMI [Mean±SD (Range)]; kg/m²	24.5±4.8
Previous surgery; n (%)	
None	11 (55)
Unilateral Anectomy	4 (20)
Bilateral Anectomy	1 (5)
Bilateral Anectomy+Hysterectomy	4 (20)
Ca 125 [Mean±SD (Range)]; IU/mL	155.6±241 (6.9-818)
Ca 19.9 [Mean±SD (Range)]; IU/mL	114.7±204 (2-875)
ASA score; n (%)	
I-II	17.0 (85)
III	3.0 (15)
Approach; n (%)	
Laparoscopy	9 (45)
Laparotomy	11 (55)
Type of surgery; n (%)	
Frozen section+Surgical staging	11 (55)
Differed surgical staging	9 (45)
Main Tumor Size [Mean±SD (Range)]; mm	108.7±72.7 (2-250)
Ascites [Mean±SD (Range)]; ml	77.5±103 (0-400)
Tumor location; n (%)	
Left	10 (50)
Right	9 (45)
Bilateral	1 (5)
Estimated blood loss [Mean±SD (Range)]; ml	257.5±114 (100-500)
Red blood transfusion; n (%)	0 (0)
Surgical time [Mean±SD (Range)]; min	275±29 (210-320)
Intraoperative complications; n (%)	
No	18 (90)
Vascular injury	2 (5)

ASA; BMI, body mass index; FIGO, The International Federation of Gynecology and Obstetrics.

each continuous variable. Inference values were calculated for the main variables of the study. The primary objective was to demonstrate the safety of the sentinel lymph node technique as measured by the evaluation of major surgical adverse events (eg, embolism due to injection, vascular injuries) through 1-month post-surgery.

Point of injection; n (%)	95% CI
<i>Utero-ovarian ligament stump</i>	
Not applicable (HT performed)	5 (25) -
Unilateral	14 (70) -
Bilateral	1 (5) -
<i>Utero-ovarian ligament migration (n15)</i>	
No	1 (6.7) -
Unilateral	13 (86.7) -
Bilateral	1 (6.7) -
<i>Infundibulopelvic ligament stump</i>	
Unilateral	19 (95) -
Bilateral	1 (5) -
<i>Infundibulopelvic ligament migration (n20)</i>	
No	0 (0) -
Unilateral	16 (80) -
Bilateral	4 (20) -
SLN detection rate; n (%)	
Pelvic (n15)	14 (93.3) 66% to 100%
Paraortic (n20)	20 (100) 80% to 100%
Pelvic and para-aortic	19 (95) 73% to 100%
Pelvic and/or para-aortic	20 (100) 80% to 100%
SLN detection method; n (%)	
Intra-operative lymphography	1 (5) 0% to 27%
Tc ^{99m}	20 (100) 80% to 100%
ICG	19 (95) 73% to 100%
Both (Tc ^{99m} + ICG)	20 (100) 80% to 100%
Time after injection [Mean±SD (Range)]; min	53±15 (30-80) 46.5 to 60.8 min

HT, hysterectomy; ICG, Indocyanine green; SLN, sentinel lymph node.

Using a success rate of 90%, a non-inferiority margin of 25%, >85% power, and one-sided alpha=0.05, a sample size of n=20 patients was needed to demonstrate that sentinel lymph node technique is as safe as current standard-of-care through 1-month post-surgery.

RESULTS

The sentinel lymph node technique was performed in 20 of 30 patients considered for inclusion (Figure 3). The mean age at diagnosis was 50±24.4 years. Mean body mass index was 24.5±4.8 kg/m². Nine patients (45%) who had undergone previous surgery (that confirmed malignancy) were staged laparoscopically; the other 11 (55%) patients were newly presenting with a suspicious adnexal

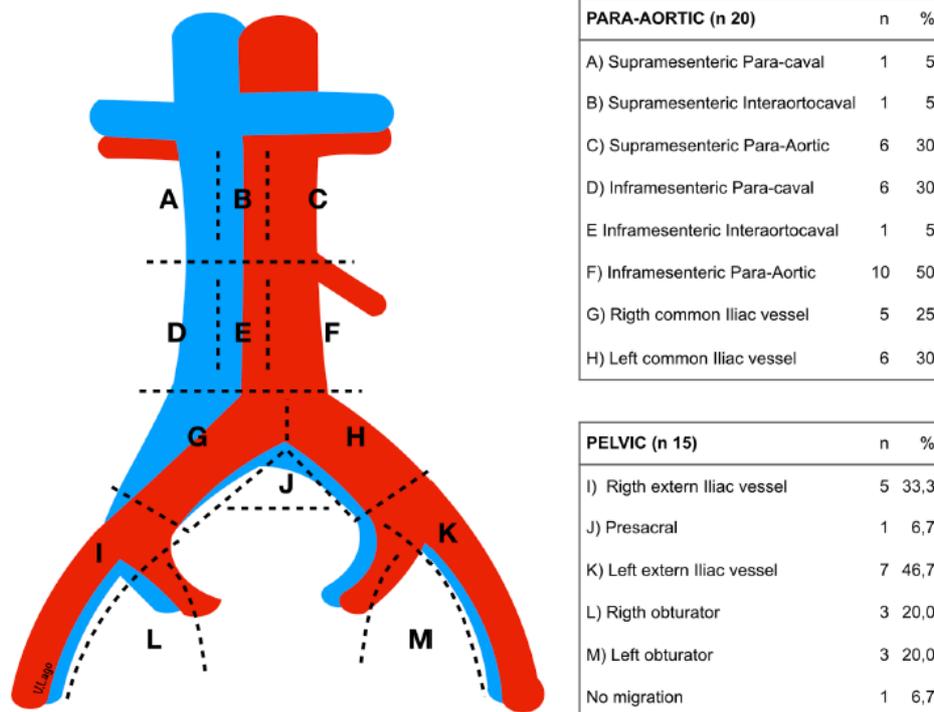


Figure 4 Sentinel lymph node distribution.

mass that underwent laparotomy (Table 1). Mean tumor size was 10.9 ± 7.3 cm. The primary tumor occurred on the right in nine patients (45%), on the left in 10 patients (50%), and was bilateral in one patient (5%). The mean operating time was 275 ± 29 min (from skin incision to closure). Two patients (10%) experienced intraoperative complications. Both consisted of venous vascular injuries during lymphadenectomy and were not related to the sentinel lymph node procedure. Those injuries were repaired intraoperatively without any need for blood transfusion or subsequent surgery.

Details about the sentinel lymph node technique are described on Table 2. Fifteen patients had ^{99m}Tc + ICG injected intraoperatively in the utero-ovarian ligament stump, but in five patients, the injection was not possible because a hysterectomy was previously performed (or during the intraoperative examination to avoid tumor rupture). ^{99m}Tc + ICG was injected into the right ovarian ligament stump in six patients, into the left in eight patients and bilaterally in one patient. The injection was performed in the infundibulopelvic ligament stump in all 20 patients (right=9, left=10 and bilaterally=1). Fifteen and thirty minutes after injection, the injection point and sentinel lymph node migration was checked with an intraoperative mobile gamma camera, a gamma probe and the NIR/ICG system (Figure 2). There were no adverse or clinically detectable pharmacologic effects in any of the 20 patients during surgery.

A sentinel lymph node was detected in the pelvic region using the gamma probe and ICG camera in 14 of 15 patients (93%; 95% CI=66% to 100%) and in all 20 para-aortic cases (100%; 95% CI=80% to 100%). In 19 of 20 patients (95%; 95% CI=73% to 100%) there was evidence of migration from both the pelvic and para-aortic region: from these 20 patients, 19 presented migration to the pelvic and para-aortic region and one patient presented only migration to the para-aortic region: in five patients, hysterectomy was previously performed and the utero-ovarian ligament stump

was absent. Consequently, there were only 15 patients in which the utero-ovarian injection was possible (Figure 3). The sentinel lymph node migration and tracer distribution rates were 100% (95% CI=80% to 100%) for ^{99m}Tc alone and 95% (95% CI=73% to 100%) for ICG alone. The mean time from injection to sentinel lymph node resection was 53.6 ± 14 min (range; 30–80; 95% CI=46.5 to 60.8). Mapping of the detected sentinel lymph node distribution is shown in Figure 4. Two of 20 (10%) patients had a contralateral sentinel lymph node in the para-aortic field, but none within the pelvic field after injection.

Inpatient and histologic data are described in Table 3. The mean duration of hospitalization was 3.7 ± 1.1 days (range; 2–6). No patient required intensive care unit admission. One patient developed intestinal pseudo-obstruction 15 days after the staging surgery that resolved within 48 hours after conservative management. One patient experienced vaginal dehiscence 2 weeks after discharge and required surgical repair. Neither complication was thought to be directly related to the sentinel node procedure. There were no other reported adverse events within 30 days of follow-up.

The mean number of harvested sentinel lymph nodes was 2.2 ± 1.5 (range; 0–5; 95% CI=1.5 to 3) in the pelvis and 3.3 ± 1.8 (range; 1–7; 95% CI=2.6 to 4.2) lymph nodes in the para-aortic region. The mean overall number of retrieved lymph nodes was 20.1 ± 7.6 and 19.8 ± 10.4 in the pelvic and para-aortic regions, respectively. No lymph node metastasis was found in any patient based on single sections and hematoxylin and eosin examination and therefore sensitivity, specificity, and the positive and negative predictive values of the technique could not be determined. One patient was upstaged to stage IIIB because microscopic disease was found in the omentum and peritoneal biopsies.

Table 3 Inpatient and final histologic results

Hospitalization time [Mean±SD (Range)]; day	3.7±1.1 (2–6)
Complications (Clavien–Dindo); n(%)	
Grade I	0 (0)
Grade II	1 (5)
Grade III	1 (5)
Grade IV	0 (0)
Grade V	0 (0)
Adverse events related with ^{99m}Tc or ICG use (<30 days); n (%)	0 (0)
Histotype; n (%)	
Serous	4 (20)
Endometrioid	8 (40)
Mucinous	2 (10)
Clear cells	5 (25)
Other	1 (5)
Grade; n (%)	
G1	8 (40)
G2	0 (0)
G3	11 (55)
Not applicable (disgerminoma)	1 (5)
ILV; n (%)	0 (0)
FIGO stage; n (%)	
IA	7 (35)
IC	11 (55)
IIA	1 (5)
IIIB	1 (5)
Pelvic LND [Mean±SD (Range)]; nodes	20.1±7.6 (9–74)
Para-aortic LND [Mean±SD (Range)]; nodes	19.8±10.4 (6–40)
Pelvic SLN removed [Mean±SD (Range)]; nodes	2.2±1.5 (0–5)
Para-aortic SLN removed [Mean±SD (Range)]; nodes	3.3±1.8 (1–7)

FIGO, The International Federation of Gynecology and Obstetrics; ICG, Indocyanine green; LND, lymphadenectomy; LVI, lymph vascular invasion; SLN, sentinel lymph node.

DISCUSSION

We found that there were no intraoperative complications or 30-day adverse events related to the use of ^{99m}Tc or ICG. We report a novel sentinel node mapping technique with 95% detection in the pelvic and para-aortic regions. Furthermore, the approach was not a limitation and the procedure could be performed by either laparotomy or laparoscopy. The presence of severe adhesive disease was not an impediment, although this has been previously reported in our pilot experience.²² One of the advantages of the proposed scheme is that it can be performed after removal of the primary tumor and

restricts the use of ^{99m}Tc and ICG only to those cases where malignancy has been proven. A disadvantage is that the surgical time is extended by approximately 1 hour.

To date, pelvic and para-aortic lymphadenectomy are the standard procedures in early ovarian cancer.³ Nevertheless, due to the lack of benefit in terms of survival¹¹ and the low incidence of microscopic lymph node metastasis^{9–10} associated with morbidity related to the lymphadenectomy,^{4,6} this issue remains controversial. Few studies have described a feasible approach to sentinel node mapping in patients with ovarian cancer.^{16–21} Unlike vulvar, cervix, and endometrial cancer, where the injection site is readily accessible before surgical prepping, the ovary is much more difficult to access. Among the challenges of where, when, and what to inject, is the equally inconvenient procedural step of needing to remove the clinically suspicious ovary before confirming that it has a malignancy, prompting the need to perform sentinel node mapping. Our standardized protocol is based on our previous pilot experience,²² addresses many of these concerns, and could be adopted for further study in a more robust clinical trial.

We elected to inject both tracers in the infundibulopelvic ligament and (unless a hysterectomy had been performed) the utero-ovarian ligament stumps. Alternatively, the injection can be performed near the meso of the ovary with a reported detection rate between 67% and 100%.^{16–21,23} However, injection at this point is not feasible in the case of previous adnexectomy. Injection into the ovary cortex has the worst detection rate (40%–100%)^{16,17} and is not oncologically safe due to theoretical risk of tumor rupture.²⁷

The physiological lymphatic drainage of the ovary is bidirectional, arising from the ovary to the para-aortic and pelvic fields through the infundibulopelvic and utero-ovarian ligaments respectively. Performing the injection after adnexal mass removal²³ has been criticised.²⁸ Authors argued that our detection rate might be artificially high due to an alteration of the lymphatic drainage. Nevertheless, the ovary resection has no influence on the tracer's drainage: the lymphatic drainage persists from the infundibulopelvic and utero-ovarian stumps to the para-aortic and pelvic fields respectively. Therefore, the only difference is that the drainage is in a single direction. Moreover, the detection rate reported in both our pilot²² and the present study is not higher but in line with the rate of previous publications.^{16–21}

Sentinel lymph node detection can use an assortment of tracers, such as CH40 (activated carbon particles), ^{99m}Tc albumin colloid, blue dye, or ICG, alone or in combination.^{16–23} ^{99m}Tc has traditionally been most commonly used. Recently, the preliminary results of the SELLY clinical trial were reported,²³ but this study only applies to minimally invasive surgery and the lower detection rate (67.7%) found, may be related to the use of a single agent ICG for detection. The sentinel lymph node procedure we describe does require pre-operative preparation, including the availability of a nuclear medicine department and an ICG viewing system. Furthermore, there is a learning curve to avoid tracer injection leading to inadvertent extravasation. We agree with Uccella et al²³ that sentinel lymph node mapping of apparent early ovarian cancer is a more challenging procedure than for other, more directly accessible gynecologic malignancies.

We found no metastases in any sentinel or non-sentinel nodes after standard sections and hematoxylin and eosin staining and therefore could not estimate the accuracy of this technique. The

histologic type of the included tumors and the absence of an ultrastaging protocol may explain the lack of detection of lymph node metastasis. The sample size may also represent a limitation for the present study. Nevertheless, our study design was not intended to demonstrate clinical utility. We have demonstrated the feasibility of our protocol and that it can be performed without major safety concerns. A subsequent collaborative clinical trial will be required to determine the negative predictive value and better define the clinical utility of sentinel node technique in early ovarian cancer.

Acknowledgements The authors thank Juana Roig Herrero, María Remedios Gómez, Sofía Caparros Conesa, María del Pilar Martínez Del Fresno, LOCCOmetrica S.L. and the 150 people who participated in the crowdfunding campaign due to their altruistic donations, we were able to perform this trial. The authors also thank Sara García Álvarez for her medical writing support.

Collaborators Marta Gurrea Soteras and Teresa Viñas Alburquerque.

Contributors VL: Conception and design of study, data collection, surgeon, statistical analysis, data analysis and interpretation, manuscript preparation. PB: Conception and design of study, nuclear medicine specialist, data analysis and interpretation, reviewer. BM: Conception and design of study, pathologist review, data analysis and interpretation, reviewer. LM: Surgeon, statistical analysis, data analysis and interpretation, reviewer. PP-I: Surgeon, statistical analysis, data analysis and interpretation, reviewer. SL: Pathologist review, data analysis and interpretation, reviewer. TM: Surgeon, statistical analysis, data analysis and interpretation, reviewer. MA: Nuclear medicine specialist, statistical analysis, data analysis and interpretation, reviewer. SD: Conception and design of study, data collection, surgeon, statistical analysis, data analysis and interpretation, reviewer.

Funding This study was funded by Precipita (Crowdfunding) and the SCReN (Spanish Clinical Research Network; SCIII-Subdirección General de Evaluación y Fomento de la Investigación: PT17/0017/0035).

Competing interests SD has received a speaker honorarium from Ethicon.

Patient consent for publication Not required.

Ethics approval Obtained; EUDRACT code: 2017-003683-12

Provenance and peer review Not commissioned; externally peer reviewed.

Data availability statement All relevant data are included in the article, nevertheless the full data of the article will be available upon reasonable request.

Open access This is an open access article distributed in accordance with the Creative Commons Attribution Non Commercial (CC BY-NC 4.0) license, which permits others to distribute, remix, adapt, build upon this work non-commercially, and license their derivative works on different terms, provided the original work is properly cited, an indication of whether changes were made, and the use is non-commercial. See: <http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>.

REFERENCES

- Young RC, Walton LA, Ellenberg SS, *et al.* Adjuvant therapy in stage I and stage II epithelial ovarian cancer: results of two prospective randomized trials. *N Engl J Med* 1990;322:1021–7.
- Berek JS, Crum C, Friedlander M. Cancer of the ovary, fallopian tube, and peritoneum. *Int J Gynaecol Obstet* 2012;119:S118–29.
- Timmers PJ, Zwinderman K, Coens C, *et al.* Lymph node sampling and taking of blind biopsies are important elements of the surgical staging of early ovarian cancer. *Int J Gynecol Cancer* 2010;20:1142–7.
- Trimbos JB. Lymphadenectomy in ovarian cancer: standard of care or unnecessary risk. *Curr Opin Oncol* 2011;23:507–11.
- Maggioni A, Benedetti Panici P, Dell'Anna T, *et al.* Randomised study of systematic lymphadenectomy in patients with epithelial ovarian cancer macroscopically confined to the pelvis. *Br J Cancer* 2006;95:699–704.
- Di Re F, Baiocchi G. Value of lymph node assessment in ovarian cancer: status of the art at the end of the second millennium. *Int J Gynecol Cancer* 2000;10:435–42.
- Colombo N, Sessa C, Bois AD, *et al.* ESMO-ESGO ovarian cancer consensus conference Working Group. ESMO-ESGO consensus conference recommendations on ovarian cancer: pathology and molecular biology, early and advanced stages, borderline tumours and recurrent disease. *Int J Gynecol Cancer* 2019;Online ahead of print.
- Kleppe M, Wang T, Van Gorp T, *et al.* Lymph node metastasis in stages I and II ovarian cancer: a review. *Gynecol Oncol* 2011;123:610–4.
- Lago V, Minig L, Fotopoulou C. Incidence of lymph node metastases in apparent early-stage low-grade epithelial ovarian cancer: a comprehensive review. *Int J Gynecol Cancer* 2016;26:1407–14.
- Minig L, Heitz F, Cibula D, *et al.* Patterns of lymph node metastases in apparent stage I low-grade epithelial ovarian cancer: a multicenter study. *Ann Surg Oncol* 2017;24:2720–6.
- Sakuragi N, Yamada H, Oikawa M, *et al.* Prognostic significance of lymph node metastasis and clear cell histology in ovarian carcinoma limited to the pelvis (pT1M0 and pT2M0). *Gynecol Oncol* 2000;79:251–5.
- de Hullu JA, Hollema H, Piers DA, *et al.* Sentinel lymph node procedure is highly accurate in squamous cell carcinoma of the vulva. *J Clin Oncol* 2000;18:2811–6.
- Mansel RE, Fallowfield L, Kissin M, *et al.* Randomized multicenter trial of sentinel node biopsy versus standard axillary treatment in operable breast cancer: the ALMANAC trial. *J Natl Cancer Inst* 2006;98:599–609.
- Colombo N, Creutzberg C, Amant F, *et al.* ESMO-ESGO-ESTRO consensus conference on endometrial cancer: diagnosis, treatment and follow-up. *Int J Gynecol Cancer* 2016;26:26–30.
- Cibula D, Pötter R, Planchamp F, *et al.* The ESGO/ESTRO/ESP guidelines for the management of patients with cervical cancer. *Int J Gynecol Cancer* 2018;28:641–55.
- Negishi H, Takeda M, Fujimoto T, *et al.* Lymphatic mapping and sentinel node identification as related to the primary sites of lymph node metastasis in early stage ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2004;94:161–6.
- Hassanzadeh M, Hosseini Farahabadi E, Yousefi Z, *et al.* Lymphatic mapping and sentinel node biopsy in ovarian tumors: a study using intra-operative Tc-99m-Phytate and lymphoscintigraphy imaging. *J Ovarian Res* 2016;9:55.
- Nyberg RH, Korkola P, Mäenpää J. Ovarian sentinel node: is it feasible? *Int J Gynecol Cancer* 2011;21:568–72.
- Kleppe M, Brans B, Van Gorp T, *et al.* The detection of sentinel nodes in ovarian cancer: a feasibility study. *J Nucl Med* 2014;55:1799–804.
- Buda A, Passoni P, Corrado G, *et al.* Near-infrared fluorescence-guided sentinel node mapping of the ovary with indocyanine green in a minimally invasive setting: a feasible study. *J Minim Invasive Gynecol* 2017;24:165–70.
- Nyberg RH, Korkola P, Mäenpää JU. Sentinel node and ovarian tumors: a series of 20 patients. *Int J Gynecol Cancer* 2017;27:684–9.
- Lago V, Bello P, Montero B, *et al.* Clinical application of the sentinel lymph node technique in early ovarian cancer: a pilot study. *Int J Gynecol Cancer* 2019;29:377–81.
- Uccella S, Nero C, Vizza E, *et al.* Sentinel-node biopsy in early-stage ovarian cancer: preliminary results of a prospective multicentre study (SELLY). *Am J Obstet Gynecol* 2019;221:324.e1–324.e10.
- Medeiros LR, Rosa DD, Edelweiss MI, *et al.* Accuracy of frozen-section analysis in the diagnosis of ovarian tumors: a systematic quantitative review. *Int J Gynecol Cancer* 2005;15:192–202.
- Lago V, Bello P, Marina Martín MT, *et al.* Sentinel lymph node in apparent early ovarian cancer: open technique. *Int J Gynecol Cancer* 2019;29.
- Lago V, Bello P, Matute L, *et al.* Sentinel lymph node technique in apparent early ovarian cancer: laparoscopic technique. *J Minim Invasive Gynecol* 2019. doi:10.1016/j.jmig.2019.09.790. [Epub ahead of print: 16 Oct 2019].
- Vergote I, De Brabanter J, Fyles A, *et al.* Prognostic importance of degree of differentiation and cyst rupture in stage I invasive epithelial ovarian carcinoma. *Lancet* 2001;357:176–82.
- Dell'Orto F, Laven P, Delle Marchette M, *et al.* Feasibility of sentinel lymph node mapping of the ovary: a systematic review. *Int J Gynecol Cancer* 2019;29:1209–15.