

Asunto **Solicitud Beca SEMNIM 2021**
De Semnim-Beca 2021 <webmaster@semnim.es>
Destinatario <webmaster@semnim.es>, <presidencia@semnim.es>, <vicepresidencia@semnim.es>, <secretaria@semnim.es>, <vicesecretaria@semnim.es>, <tesoreria@semnim.es>, <vicetesoreria@semnim.es>, <grupos.trabajo@semnim.es>, <sociedades.autonomicas@semnim.es>, <mercedes.mitjavila@salud.madrid.org>
Cc <webmaster@semnim.es>
Responder a <carlos.ramos.font.sspa@juntadeandalucia.es>
Fecha 2021-02-12 19:03

Nombre: Carlos
Apellidos: Ramos Font
Correo-e: carlos.ramos.font.sspa@juntadeandalucia.es
Número de socio: 0000
DNI: 44284878B

Servicio y Centro de Trabajo: Servicio de Medicina Nuclear. Hospital Universitario Virgen de las Nieves. Granada
CVN (modelo oficial FECYT en pdf): <https://semnim.es/wp-content/uploads/elementor/forms/6026c2ee416b2.pdf>
Equipo investigador: nombres y filiación: Dr. Carlos Ramos Font. Servicio de Medicina Nuclear. Hospital Universitario Virgen de las Nieves. Granada
Dra. Eva Triviño García. Servicio de Medicina Nuclear. Hospital Universitario Virgen de las Nieves. Granada
Dr. Antonio Rodríguez Fernández. Servicio de Medicina Nuclear. Hospital Universitario Virgen de las Nieves. Granada
Dr. Teodoro Rudolphi Solero. Servicio de Medicina Nuclear. Hospital Universitario Virgen de las Nieves. Granada
Dr. Fernando Vázquez Alonso. Servicio de Urología. Hospital Universitario Virgen de las Nieves. Granada
Dr. Ignacio Puche Sáenz. Servicio de Urología. Hospital Universitario Virgen de las Nieves. Granada
Dr. Antonio Medina Benítez. Servicio de Radiodiagnóstico. Hospital Universitario Virgen de las Nieves. Granada
Dra. Ángela Ruiz Salmerón. Servicio de Radiodiagnóstico. Hospital Universitario Virgen de las Nieves. Granada
Dr. César García López. Servicio de Anatomía Patológica. Hospital Universitario Virgen de las Nieves. Granada
Dr. Javier L López Hidalgo. Servicio de Anatomía Patológica. Hospital Universitario Virgen de las Nieves. Granada
Título del Proyecto: VIABILIDAD DE LA BIOPSIA SELECTIVA DEL GANGLIO CENTINELA EN TUMORES RENALES

Introducción: Antecedentes y estado actual del tema

El cáncer renal (CR) es la lesión sólida más frecuente en el riñón y representa aproximadamente el 90% de todos los tumores renales malignos. Engloba diferentes subtipos histológicos con características anatomopatológicas y genéticas específicas. Existe un predominio 1,5:1 de los varones sobre las mujeres y la incidencia máxima tiene lugar entre los 60 y 70 años de edad. Entre los factores etiológicos figuran factores relacionados con los hábitos de vida como tabaquismo, obesidad e hipertensión arterial. El hecho de tener un pariente de primer grado con cáncer de riñón también se asocia a un mayor riesgo de padecerlo. La profilaxis más eficaz consiste en evitar el tabaquismo y la obesidad. Debido a la mayor detección de tumores mediante técnicas de imagen, como ecografía y tomografía computarizada (TC), ha aumentado el número de CR diagnosticados de manera fortuita. Estos tumores suelen ser, con mayor frecuencia, de menor tamaño y, por tanto, se encuentran en un estadio más bajo (1).

El CR representa el 2-3% de todos los cánceres del adulto y su incidencia máxima se da en los países occidentales. Durante los dos últimos decenios se ha producido un aumento progresivo de la incidencia con un incremento anual próximo al 2% a nivel mundial y en Europa, a excepción de Dinamarca y Suecia, donde se ha observado un descenso continuado, considerándose la 8ª causa de cáncer (1,2). En 2006 se calculó que, en el seno de la Unión Europea, se produjeron 63.300 nuevos casos y 26.400 muertes relacionadas con el CR. En Europa, la mortalidad global por CR aumentó hasta principios de los años noventa, con una estabilización o disminución de las tasas, en general, a partir de entonces. Se ha constatado una reducción de la mortalidad desde los años ochenta en los países escandinavos y desde principios de los noventa en Francia, Alemania, Austria, Países Bajos e Italia. Sin embargo, en algunos países europeos (Croacia, Estonia, Grecia, Irlanda, Eslovaquia), la mortalidad sigue mostrando una tendencia al alza, con unas tasas crecientes (1). En el caso de España el CR supone la 8ª causa de cáncer en la población general (5ª causa de cáncer en el varón y la 9ª en mujeres). Siendo la 10ª causa de mortalidad por cáncer en nuestro país (TASAE 6.37/100.000 habitantes en varón y 1.84/100.000 habitantes en mujeres) (3). En el caso concreto de nuestro centro, entre enero de 2007 y diciembre de 2011, en el Servicio de Urología de Hospital Virgen de las Nieves de Granada, un total de 141 pacientes fueron sometidos a nefrectomía por CR.

El CR engloba diferentes subtipos con características histológicas y genéticas específicas, siendo los tres subtipos histológicos más frecuentes: CR de células claras (80%-90%), papilar (10%-15%) y cromóforo (4%-5%) (4). La mayor incidencia se produce a partir de los 40 años, con una incidencia máxima a partir de los 50 años. Afecta con mayor frecuencia a los varones, con un predominio 2:1 sobre las mujeres (5). El cáncer de células renales se presenta más frecuentemente de forma esporádica (sin antecedentes familiares) y raras veces forma parte de un síndrome hereditario (5% de los casos). No se han determinado las causas exactas de esta enfermedad, sin embargo, el hábito tabáquico (dobra el riesgo de desarrollar esta enfermedad), la exposición a ciertos productos químicos (cadmio, asbestos, petróleo), la obesidad, la

enfermedad quística renal adquirida en pacientes sometidos a diálisis crónica (30% de estos pacientes desarrollaran un CR) y el uso indiscriminado de analgésicos (aspirina y fenacetina), se asocian con un incremento en la incidencia anual de esta enfermedad (5).

El diagnóstico del CR, suele ser incidental. Más del 50% de los CR se detectan de manera fortuita al emplear pruebas de imagen para investigar diversos complejos sintomáticos inespecíficos. La triada clásica de dolor en la fosa renal, hematuria macroscópica y masa abdominal palpable es poco frecuente en la actualidad (6-10%). Se identifican síndromes paraneoplásicos en el 30% de los pacientes con CR sintomáticos y algunos pacientes debutan con síntomas de afectación metastásica del tipo dolor óseo o tos persistente (1). Para el diagnóstico y caracterización de masas renales se suele utilizar la ecografía, la Tomografía computarizada (TC) o resonancia magnética (RM). La mayoría de las masas renales sólo se diagnostican con precisión mediante estudios de imagen. La ecografía con contraste resulta útil en casos concretos. La TC o la RM se utilizan para definir una masa renal. Han de obtenerse imágenes antes y después de la administración de un medio de contraste intravenoso para demostrar la presencia de realce. La TC aporta información sobre la función y morfología del riñón contralateral, la extensión del tumor primario con diseminación extrarrenal, la afectación venosa, la presencia de adenopatías locorregionales y el estado de las glándulas suprarrenales y el hígado (1), con una precisión diagnóstica que oscila entre 72 y el 90% (6). La RM puede aportar información adicional al demostrar realce en masas renales, investigar una neoplasia maligna localmente avanzada o investigar la presencia de afectación venosa cuando en la TC se aprecia una extensión mal definida de un trombo tumoral en la vena cava inferior (precisión diagnóstica 88%), que alcanza el 100% para definir la invasión tumoral (1,6).

La evaluación de la afectación ganglionar basada solamente en el tamaño está limitada por la incapacidad de la TC y la RM para identificar metástasis en ganglios de tamaño normal o ligeramente aumentados. La precisión diagnóstica para la valoración de la estadificación ganglionares oscila entre 83-89% para la TC, con resultados similares para la RM (6). El tratamiento de elección del CR sigue siendo la cirugía, recomendándose la cirugía conservadora o nefrectomía parcial en tumores menores de 4 cm y en tumores entre 4-7cm siempre que sea técnicamente factible; para el resto de tumores el tratamiento de elección es la nefrectomía radical. La resección completa del tumor primario puede realizarse mediante cirugía abierta o laparoscópica (1). La indicación de la linfadenectomía (LND) es controvertida, tanto en la nefrectomía parcial como en la radical. Menos del 20% de adenopatías sospechosas de afectación tumoral en las pruebas de imagen (cN+), realmente tendrán una afectación histopatológica (pN+). En un estudio retrospectivo de más de 9000 pacientes, parece que la linfadenectomía extensa no parece aumentar la supervivencia cáncer-específica cuando los ganglios son negativos, aunque sí parece aumentarla cuando dichos ganglios sí estaban afectados en el estudio anatomopatológico (1). Así mismo, en una extensa cohorte de 1983 pacientes se demostró que la linfadenectomía extensa aumenta la supervivencia cáncer-específica en tumores T2a-T2b, T3c y T4 (1). Basándose en estos datos, las guías de la Asociación Europea de Urología recomiendan realizar la linfadenectomía en tumores renales con características pronósticas desfavorables (tumores grandes, diferenciación sarcomatoide), pero con escaso nivel de evidencia (1). En cambio, las guías NCCN sólo la recomiendan cuando hay sospecha de afectación ganglionar en pacientes sin metástasis a distancia. (7).

El tratamiento de elección del CR sigue siendo la cirugía, recomendándose la cirugía conservadora o nefrectomía parcial en tumores menores de 4 cm y en tumores entre 4-7cm siempre que sea técnicamente factible; para el resto de tumores el tratamiento de elección es la nefrectomía radical, pudiendo realizarse mediante cirugía abierta o laparoscópica (1). Dado que la TC y la RM basan su diagnóstico de afectación ganglionar en criterios de tamaño, no pueden identificar micrometástasis y la LND resulta el único modo de determinar el estatus ganglionar (2). Aunque existe controversia sobre cuál es el modo óptimo de realizar la LND, debido en gran parte a que, hoy en día, sigue habiendo grandes dudas acerca de cuáles son las vías de drenaje linfático renal. Las recomendaciones de las guías de la Asociación Europea de Urología sugieren realizar la linfadenectomía de los grandes vasos ipsilaterales y de la región interaortocava, desde la crura diafragmática hasta la arteria iliaca común (1). Este procedimiento no está exento de comorbilidades asociadas. Pese a ello, la indicación de la LND es controvertida, tanto en la nefrectomía parcial como en la radical. Menos del 20% de adenopatías sospechosas de afectación tumoral en las pruebas de imagen (cN+), realmente tendrán una afectación histopatológica (pN+) (8). En este sentido, un estudio retrospectivo publicado por Whitson y cols. (9), que incluyó a más de 9000 pacientes, mostró que la LND no parece aumentar la supervivencia cáncer-específica cuando los ganglios son negativos, aunque sí parece aumentarla cuando sí existe afectación ganglionar en el estudio anatómico-patológico.

Pese a la baja incidencia de metástasis linfáticas en el CR, la diseminación ganglionar se asocia, en la mayoría de los casos, con metástasis hematógenas y es un indicador significativo de enfermedad sistémica y un pronóstico adverso (10). En este sentido, resulta de especial interés el desarrollo de una técnica que permita conocer de forma preoperatoria el drenaje linfático del tumor y posibilite la detección intraoperatoria y la exéresis, mediante cirugía guiada, de los ganglios identificados, como es el caso de biopsia selectiva de ganglio centinela (BSGC). Es decir, una técnica con finalidad pronóstica y terapéutica, ya que permite conocer con certeza la posible afectación ganglionar e identificar los pacientes que se pueden beneficiar de la realización de la LND.

Se considera ganglio centinela (GC) a cualquier ganglio linfático que recibe el drenaje directamente del tumor primario. Esta definición incluye aquellas situaciones en las que el tumor primario drena a más de un territorio linfático, o dos adenopatías del mismo territorio linfático que tengan comunicación directa con el tumor primario, independientemente de cual reciba primero el drenaje linfático. La BSGC se fundamenta en una serie de bases teóricas: - las células tumorales siguen una progresión ordenada y secuencial dentro del sistema linfático (la incidencia de metástasis saltadoras es menor del 2%) - el GC es la primera adenopatía encontrada por estas células y, la presencia o no células tumorales en el GC predice el estatus del resto del territorio linfático (11). La BSGC es una técnica diagnóstica cuya utilidad ya ha sido establecida en otros tumores sólidos como el melanoma o el cáncer de mama (11,12). En el caso del CR, en 2003 se publicaron los primeros resultados experimentales en animales de la BSGC (13). Las experiencias preliminares demostraron la factibilidad del procedimiento (10). Series posteriores han confirmado la reproducibilidad del mismo (14-18) y han puesto en evidencia las distintas vías de drenaje, así como se ha puntualizado la presencia de drenajes "aberrantes" (19). La BSGC se considera más precisa que la LND en la estadificación del cáncer, ya que permite un estudio histopatológico del GC más exhaustivo que el análisis individual de cada uno de los ganglios procedentes de una

LND, así como, la utilización de técnicas inmunohistoquímicas y de análisis molecular (19). Algunos autores han descrito una mayor supervivencia de los pacientes con cáncer renales con GC negativo (20). En un reciente estudio retrospectivo multicéntrico (21), describe en patrón de afectación ganglionar de tumores renales oligo/monometastásico, en la que encuentran similitudes con los patrones de drenaje de la BSGC, en estudios preliminares.

El valor terapéutico de la LND todavía se desconoce, y aún está por determinar una disección linfática estandarizada (18,19). Desde el punto de vista metodológico ha de recalcarse el hecho de que en la actualidad no existen protocolos definidos o consensos de las diferentes sociedades científicas acerca del procedimiento de ejecución del ganglio centinela en los tumores urológicos, como es cáncer de renal, como sí ocurre en otras neoplasias (22-25). En cuanto al trazador utilizado para la identificación del ganglio centinela puede realizarse con trazadores no isotópicos (colorantes, inmunofluorescencia), en los que la literatura refiere unas tasas de identificación muy variables (26-28), con trazadores isotópicos (radiofármacos), de modo combinado (26,27) e incluso no isotópicos (paramagnéticos) (27), aunque ninguna publicación define claramente el protocolo de un modo preciso. La eficacia técnica de la BSGC se relaciona con la capacidad del equipo para identificar el GC en los cánceres sólidos. La validación de la BSGC consiste en la acreditación por parte del grupo de una determinada tasa de hallazgos del GC y su correcta concordancia histológica con el estado ganglionar (28). De hecho, algunos grupos de trabajo han validado esta indicación de la BSGC en otras patologías, fundamentalmente en los cánceres de mama (29). En la experiencia de este grupo de trabajo, durante el proceso de validación en los cánceres de mama, el porcentaje de localización del GC axilar fue del 96,9%, con un 4,3% de falsos negativos, y en el 63,9% de los casos el GC era el único ganglio positivo (29), del mismo modo se validó el procedimiento en tratamiento neoadyuvante (30).

La BSGC debe llevarla a cabo un equipo multidisciplinar, constituido generalmente por el cirujano/ urólogo, médico nuclear, radiólogo y anatomopatólogo, con un adiestramiento adecuado y resultados contrastados.

Justificación

El drenaje linfático de los CR actualmente sigue sin estar claramente definido y genera controversias en el abordaje quirúrgico en los pacientes de CR T2-T4. La BSGC en CR, podría tener un papel pronóstico y terapéutico al permitir conocer el drenaje linfático de forma preoperatoria, así como identificar el estatus ganglionar en pacientes sin enfermedad a distancia.

Controversias

La BSGC es la técnica más adecuada en la estadificación ganglionar regional de tumores sólidos. No obstante, debido a su amplia difusión y aplicación, existen importantes variaciones metodológicas en su realización, y es necesario precisar una serie de criterios de indicación, aspectos técnicos específicos y un proceso de validación de la técnica. La ampliación de la indicación de la técnica del ganglio centinela a los pacientes con cáncer de renal, pretende mejorar la calidad de vida de estos pacientes al evitar la realización de LND innecesarias y los problemas secundarios que pueden aparecer tras esta intervención. Los resultados de detección de GC en los tumores renales son dispares según las escasas series publicadas, hecho probablemente relacionado con el escaso número de pacientes incluidos en las series publicadas y la disparidad de procedimientos. La tasa de detección de GC varía desde 59-77%, y la mayoría de los resultados reflejan una tasa de falsos negativos del 0%. Estos resultados no difieren en exceso de los observados en otro tipo de neoplasias sólidas abdominales o pélvicas en las cuales la técnica de BSGC ya está plenamente establecida, por lo que se podría extender la aplicación de la BSGC a los CR, previa realización de una curva de aprendizaje y validación del procedimiento por parte de los diferentes grupos de trabajo. Para hacer posible la extensión de esta prestación es necesario que diferentes grupos de trabajo acometan el proceso de validación de la técnica de BSGC en pacientes con CR, de modo que se posibilite la inclusión de este procedimiento en los protocolos asistenciales

Bibliografía

1. Ljungberg B, Bensalah K, Bex A, Canfield S, Giles RH, Hora M, et al. EAU guidelines on Renal Cell Carcinoma. 2017.
2. Brouwer OR, van der Poel HG, Bevers RF, van Gennep EJ, Horenbla S. Beyond penile cancer, is there a role for sentinel node biopsy in urological malignancies? Clin Transl Imaging. 2016; 4:395-410.
3. Las cifras del cáncer en España 2017. SEOM. https://www.seom.org/seomcms/images/stories/recursos/Las_cifras_del_cancer_en_Esp_2017.pdf.
4. Cáncer renal - SEOM: Sociedad Española de Oncología Médica © 2019 [Internet]. [cited 2020 Jul 15]. Available from: <https://seom.org/info-sobre-el-cancer/renal?start=1>
5. Cáncer renal - SEOM: Sociedad Española de Oncología Médica © 2019 [Internet]. [cited 2020 Jul 15]. Available from: <https://seom.org/info-sobre-el-cancer/renal?start=1>
6. Reznick RH. CT/MRI in staging renal cell carcinoma. Cancer Imaging. 2004; 14:4: S25-S32.
7. Motzer RJ, Jonasch E, Agarwal N, Bhayani S, Bro WP, Chang SS, et al. Kidney Cancer, Version 2.2017. J Natl Compr Canc Netw 2017;15:804-834.
8. Blom JHM, van Poppel H, Maréchal JM, Jacqmin D, Schröder FH, de Prijck L, et al. Radical Nephrectomy with and without Lymph-Node Dissection: Final Results of European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) Randomized Phase 3 Trial 30881. Eur Urol [Internet]. 2009 Jan [cited 2020 Jul 15];55(1):28-34. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18848382/>
9. Whitson JM, Harris CR, Reese AC, Meng M V. Lymphadenectomy improves survival of patients with renal cell carcinoma and nodal metastases. J Urol [Internet]. 2011 May [cited 2020 Jul 15];185(5):1615-20. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21419453/>
8. 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.
9. Morton DL, Cochran AJ, Thompson JF, et al. Sentinel node biopsy for early-stage melanoma: accuracy and morbidity in MSLT-I, an international multicenter trial. Ann Surg. 2005;242: 302-311; discussion 11-13.

10. Bex A, Vermeeren L, de Windt G, Prevoo W, Horenblas S, Olmos RA. Feasibility of sentinel node detection in renal cell carcinoma: a pilot study. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2010;37:1117-23.
11. Bernie JE, Zupkas P, Monga M. Intraoperative mapping of renal lymphatic drainage: technique and application in a porcine model. *J Endourol* 2003; 17:235–237.
12. Vermeeren L, Valdés Olmos RA, Meinhardt W, Bex A, van der Poel HG. Intraoperative radioguidance with a portable gamma camera: a novel technique for laparoscopic sentinel node localisation in urological malignancies *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2009;36:1029–1036.
13. Bex A, Vermeeren L, Meinhardt W, Prevoo W, Horenblas S, Valdés Olmos RA. Intraoperative sentinel node identification and sampling in clinically node-negative renal cell carcinoma: initial experience in 20 patients. *World J Urol*. 2011;29:793-9.
14. Sherif AM, Eriksson E, Thörn M, Vasko J, Riklund K, Ohberg L, Ljungberg BJ. Sentinel node detection in renal cell carcinoma. A feasibility study for detection of tumour-draining lymph nodes. *BJU Int*. 2012;109:1134-9.
15. Brouwer OR, Noe A, Olmos RA, Bex A. Lymphatic drainage from renal cell carcinoma along the thoracic duct visualized with SPECT/CT. *Lymphat Res Biol*. 2013;11:233-8. doi: 10.1089/lrb.2013.0017.
16. Kuusk T, De Bruijn R, Brouwer OR, De Jong J, Donswijk M, Grivas N, Hendricksen K, Horenblas S, Prevoo W, Valdés Olmos RA, Van Der Poel HG, Van Rhijn BW, Wit EM, Bex A. Lymphatic drainage from renal tumors in vivo: a prospective sentinel node study using SPECT/CT imaging. *J Urol*. 2017 Dec 6. pii: S0022-5347(17)78031-7. doi: 10.1016/j.juro.2017.11.112. [En prensa]
17. Van Diest PJ, Torrenza H, Meijer S, Meijer CJ. Pathologic analysis of sentinel lymph nodes. *Semin Surg Oncol* 2001; 20:238-245.
18. Kuusk T, De Jong J, Grivas N, Horenblas S, Bex A. Long-term Survival After Resection of Sentinel Node Metastatic Renal Cell Carcinoma. *Urology*. 2017;103:e5-e6.
19. Reunión de Consenso sobre la biopsia selectiva del ganglio centinela en el cáncer de mama. Sociedad Española de Senología y Patología Mamaria. Piñero, A; Giménez, J; Merck, B; Vázquez, C. *Rev Esp Med Nucl*. 2007;26:176-80.
20. Giammarile F, Alazraki N, Aarsvold JN, Audisio RA, Glass E, Grant SF et al. The EANM and SNMMI practice guideline for lymphoscintigraphy and sentinel node localization in breast cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* DOI 10.1007/s00259-013-2544-2.
21. Kuusk T, Zondervan P, Lagerveld B, Rosenzweig B, Raman A, Blok JM, et al. Topographic distribution of first landing sites of lymphatic metastases from patients with renal cancer. *Urol Oncol*. 2020; 38: 521–525
22. Alkureishi LW, Burak Z, Alvarez JA, Ballinger J, Bilde A, Britten AJ, et al; European Association of Nuclear Medicine Oncology Committee; European Sentinel Node Biopsy Trial Committee. Joint practice guidelines for radionuclide lymphoscintigraphy for sentinel node localization in oral/oropharyngeal squamous cell carcinoma. *Ann Surg Oncol*. 2009;16:3190-210.
23. Wong SL, Balch CM, Hurley P, Agarwala SS, Akhurst TJ, Cochran A et al. Sentinel Lymph Node Biopsy for Melanoma: American Society of Clinical Oncology and Society of Surgical Oncology Joint Clinical Practice guideline. *JCO*. DOI: 10.1200/JCO.2011.40.3519.
24. El-Ghobashy AE, Saidi SA. Sentinel lymph node sampling in gynaecological cancers: Techniques and clinical applications. *Eur J Surg Oncol*. 2009;35:675-85.
25. van den Berg NS, van Leeuwen FWB, van der Poel HG. Fluorescence guidance in urologic surgery. *Curr Opin Urol*;2012 22:109–120.
26. Jeschke S, Lusuuardi L, Myatt A, Hruby S, Pirich C, Janetschek G. Visualisation of the lymph node pathway in real time by laparoscopic radioisotope- and fluorescence-guided sentinel lymph node dissection in prostate cancer staging. *Urology*. 2012 Nov;80:1080-6.
27. Winter A, Engels S, Wawroschek F. Sentinel lymph node surgery in prostate cancer using magnetic particles. *Curr Opin Urol*. 2018 Mar;28(2):184-190.
28. Acea B, Candia B, Sobrido M, Ramos M. Biopsia del ganglio centinela en enfermas con cáncer de mama. Estudio de evaluación técnica desde los criterios de la medicina basada en la evidencia. Asociación Española de Cirujanos. Sección de Patología Mamaria. A Coruña, 2003. http://www.aecirujanos.es/publicados_por_la_AEC/biopsia_ganglio_centinela_introduccion.php
29. González E, Ramos C, González MD, et al. Validación de la técnica de biopsia selectiva del ganglio centinela (BSGC) en pacientes con cáncer de mama. *Cienc Ginecol* 2006; 10(Supl 1):81.
30. Rebollo-Aguirre AC, Gallego-Peinado M, Menjón-Beltrán S, García-García J, Pastor-Pons E, Chamorro Santos CE, et al. Sentinel lymph node biopsy in patients with operable breast cancer treated with neoadjuvant chemotherapy. *Rev Esp Med Nucl*. 2012 May;31:117-123.

Objetivos: Hipótesis

- La linfogammagrafía renal es capaz de predecir el drenaje linfático renal identificando, de forma preoperatoria, los ganglios linfáticos con mayor probabilidad de afectación en la diseminación metastásica de los cánceres renales.
- La biopsia selectiva del ganglio centinela permite establecer correctamente el grado de afectación ganglionar de los pacientes con CR (T2-T4 cN0) en el momento de la intervención, identificando los pacientes susceptibles de ser sometidos a linfadenectomía regional.

Objetivos

Objetivo principal

Validar la técnica de detección intraoperatoria y biopsia selectiva del ganglio centinela en pacientes con CR mediante técnicas isotópicas en el Hospital Universitario Virgen de las Nieves, perteneciente al Sistema Andaluz de Salud.

Objetivos secundarios

1. Describir los patrones de drenaje linfático renal.
2. Identificar los factores asociados con un resultado histológico positivo del GC.
3. Establecer la relación entre el resultado histológico del ganglio centinela y su correspondencia con el estatus ganglionar, considerando este último como gold standard o prueba de referencia, y las características clínicas de las pacientes.
4. Definir la metodología más segura y eficiente para la detección del GC en este tipo de neoplasias.

Metodología: Diseño del estudio

Se realizará un estudio de validez de un procedimiento, mediante un estudio analítico experimental y longitudinal en el tiempo. Es decir, la validación estadística a partir de un registro consecutivo de casos en el que se realiza la BSGC seguida de la LND. Se examinan, con posterioridad, los datos concernientes al porcentaje de identificación del GC, la sensibilidad, la especificidad, los falsos negativos y los valores predictivos, respecto al estatus ganglionar de la linfadenectomía regional. Esta metodología, empleada por la mayoría de los grupos nacionales y extranjeros, permite una disponibilidad inmediata de los resultados y hace posible la instauración de la técnica tras acreditar unos parámetros aceptables en la misma.

Población de estudio

Se seleccionarán, de forma consecutiva, los pacientes remitidos al Comité de Tumores del Servicio Urología del Hospital Universitario Virgen de las Nieves que presenten confirmación histológica o sospecha clínico-radiológica de cáncer renal y sean candidatos a tratamiento quirúrgico.

Ámbito territorial. El Área Hospitalaria del Hospital Universitario Virgen de las Nieves de Granada cubre las necesidades asistenciales de Granada capital y área metropolitana norte, Distrito Granada nordeste y distrito Jaén Sur, abarcando, como propia, una población de 500.000 habitantes. Además, como Hospital de tercer nivel, es de referencia para ciertas patologías en la totalidad de la población provincial, que alcanza los 912.075 habitantes (2018). Su titularidad es pública, perteneciendo al Servicio Andaluz de Salud.

Criterios de inclusión. Se considera candidato cualquier paciente con diagnóstico de tumor renal (T2-T4) subsidiario de nefrectomía parcial y/o radical en el que sea posible la realización de detección intraoperatoria y biopsia selectiva del ganglio centinela, y posteriormente una linfadenectomía extensa, según protocolo.

Así pues, se consideran criterios de inclusión:

- Cáncer renal no metastásico (cNOMO)
- Mayores de 18 años
- Expectativa de vida superior a 3 meses
- Performance status según la escala ECOG: 0-2
- No tratamiento previo neoadyuvante

Como criterios de exclusión se considerarán:

- Afectación metastásica ganglionar demostrada histológica o radiológicamente (RM, TC)
- Evidencia de enfermedad metastásica sistémica
- Menores de 18 años
- Antecedentes de alergia a la albúmina humana
- Embarazo
- Negatividad para firmar el documento de consentimiento informado

Criterios de retirada:

- Retirada del consentimiento por parte del paciente en cualquier momento del estudio
- Cualquier circunstancia que, a criterio del médico responsable del tratamiento del paciente o del investigador principal, justifique su retirada.

Tamaño de muestra

El cálculo del tamaño de muestra para determinar la validez de una prueba diagnóstica a través de la sensibilidad, la especificidad, o ambos índices, se basa en la estimación de una proporción. Tomando como referencia los datos publicados en estudios previos de validación de la técnica de biopsia selectiva del ganglio centinela en el cáncer de mama, en los que se han obtenido valores de sensibilidad del 96%, calculamos que en nuestra población, para alcanzar dicho nivel de sensibilidad, con un nivel de confianza del 95% y una precisión del 3%, considerando que la razón enfermos/no enfermos será del 0.2 y un 20% de pérdidas, sería necesario incluir 80 pacientes en el estudio. Entre enero de 2007 y diciembre de 2011, en el Servicio de Urología de Hospital Virgen de las Nieves de Granada, un total de 141 pacientes fueron sometidos a nefrectomía por CR, de los cuales 140 (99%) cumplirían los criterios de inclusión (T2-T4). Dada la incidencia del este tipo de tumores en nuestro entorno geográfico, cada vez más al alza y con diagnóstico en estadios más tempranos, estimamos que pueden reclutarse entre 20-35 pacientes al año, pudiendo alcanzar el tamaño de muestra estimado en un periodo de 3 años.

A pesar de que la convocatoria del proyecto especifica la anualidad del mismo, como se justifica en la memoria económica, la dotación económica de este premio, permitiría el desarrollo y finalización del mismo en el tiempo estimado.

Procedimiento del estudio

El procedimiento de la BSGC consta de 3 etapas o pasos (ver figura 1):

Día 1. Inyección del trazador y adquisición de la linfogammagrafía:

Los pacientes seleccionados en las consultas externas del Servicio de Urología se programarán para la realización de la cirugía oncológica renal (nefrectomía parcial o radical). El día previo a la intervención, el paciente acudirá al Servicio de Medicina Nuclear del Hospital Universitario Virgen de las Nieves donde se le realizará, en colaboración con el servicio de Radiodiagnóstico, la inyección intratumoral del radiofármaco bajo control ecográfico, con el paciente situado en la camilla de la gammacámara. En casos excepcionales, la punción del radiofármaco podrá realizarse guiada con TAC.

Tras la inyección del radiofármaco comenzará la adquisición del estudio de imagen o linfogammagrafía, que constará de un estudio dinámico seriado los primeros 5 minutos e imágenes planares y/o estudio tomográfico (SPECT-TAC) que permitirá visualizar los canales linfáticos, el GC y posibles ganglios secundarios.

Día 2. Cirugía radioguiada:

El día de la cirugía, antes de iniciar la intervención, se revisarán las imágenes de la linfogammagrafía para planificar el abordaje del GC. La localización del GC se llevará a cabo una vez que el riñón haya sido extirpado y quede expuesta la región de la fosa renal o para-aórtica identificada en la linfogammagrafía. Se considerará GC al ganglio que presente mayor actividad en el lecho quirúrgico. Una vez extirpado, debe comprobarse ex-vivo que el GC se corresponde con la máxima actividad detectada intraoperatoriamente. Posteriormente a la extirpación del GC, se realiza un rastreo en el lecho quirúrgico para descartar otras actividades significativas que sugieran la existencia de otros posibles GC. Se extirparán aquellos ganglios linfáticos que superen el 10% de la actividad del ganglio con mayor captación (regla del 10%). Se realizará un barrido de todas las piezas quirúrgicas extirpadas.

Tras la extirpación del GC en todos los pacientes se realizará una linfadenectomía loco-regional que incluye los grandes vasos ipsilaterales al tumor y el espacio inter-aortocavo, siendo la crura diafragmática el límite craneal y la arteria ilíaca común el límite caudal. Para concluir la intervención se procederá a la exploración digital de la región disecada para descartar la existencia de adenopatías sospechosas palpables. Tanto el GC como la LND se remitirán al Servicio de Anatomía Patológica para su procesamiento.

Día 3-15. Estudio histopatológico del GC y recopilación de datos:

Las muestras enviadas al servicio de Anatomía Patológica, identificadas como GC y LND se procesarán y analizarán mediante el protocolo de trabajo usual para biopsias y piezas quirúrgicas, realizándose técnicas de IHQ cuando se consideren necesarias. Posteriormente, se procederá a la recopilación y volcado de la información obtenida de cada paciente a una aplicación informática (Excel) que se realizará dentro de la semana siguiente a la intervención.

Figura 1. Pasos del procedimiento de la biopsia selectiva de ganglio centinela en cáncer renal.

Variables del estudio

Variables dependientes:

- Localización del GC: en el drenaje del GC se pueden encontrar diferentes patrones de migración del trazador, que incluyen:
 - hilio renal
 - retroperitoneal
 - extraabdominal
- Resultado histológico del ganglio centinela (negativo, positivo).
- Resultado histológico de la linfadenectomía (negativo, positivo).

Variables independientes:

- Epidemiológicas
- Edad de paciente (años)
- Sexo (masculino/femenino)
- Antecedentes familiares de CR
- Calidad de vida en basada en la escala ECOG (0-2)
- Factores de riesgo asociados:
 - Tabaquismo
 - Insuficiencia renal
 - Hipertensión arterial
 - Obesidad
 - Exposiciones a tóxicos
- Clínica al diagnóstico(si/no)

Dolor
Hematuria
Masa palpable

Síndrome paraneoplásico (Se identifican síndromes paraneoplásicos en el 30 % de los pacientes con CR sintomáticos, entre los que se incluyen: hipertensión arterial, caquexia, pérdida de peso, fiebre, neuromiopatía, amiloidosis, velocidad de sedimentación glomerular elevada, anemia, disfunción hepática o policitemia).

- Localización del tumor:

Polo superior, mesorrenal, polo inferior (lado izquierdo/derecho)

- Tipo histológico del tumor:

Carcinoma células claras

Carcinoma papilar

Carcinoma cromóforo

Carcinoma indiferenciado

Otros

- Grado nuclear ISUP (grado 1, 2, 3, 4)

- Estadificación TNM al diagnóstico (se usará la 8ª Versión AJCC): cT2N0, cT3N0, cT4N0

- Estadificación T tras la nefrectomía radical: pT1, pT2, pT3, pT4

- Tipo de cirugía: Nefrectomía radical con linfadenectomía extendida

- Inyección del radiofármaco:

Actividad inyectada

Nº inyecciones

Complicaciones inmediatas: si/no.

Tipo de complicación: dolor en el lugar de inyección, alergia al radiofármaco (proteínas del huevo), perforación renal, hemorragia, reacciones vagales (náuseas, vómitos, enlentecimiento del pulso, hipotensión transitoria), embolia gaseosa (a causa de la entrada de gas en los vasos sanguíneos), perforación intestinal (ocurre al puncionar un asa intestinal), hematoma perirrenal, hematuria, salida del radiofármaco a la cavidad abdominal, diseminación de la lesión tumoral por el vientre y neumotórax (entrada de aire en la capa que rodea el pulmón).

- Identificación del ganglio centinela:

Linfogammagrafía isotópica (negativa, positiva, localización)

Intraoperatoria (negativa, positiva, localización)

Número de ganglios centinelas y ganglios resecaados en la linfadenectomía extendida

- Complicaciones agudas de la cirugía y grado:

Insuficiencia renal aguda (elevación de la creatinina sérica en más de 50% del valor previo o la necesidad de hemodiálisis temporal posterior al procedimiento): si/no y grado.

Hemorragia retroperitoneal. Gasto por el penrose de tipo sanguíneo mayor a 100 cc por hora que precisó de reexploración quirúrgica. si/no y grado.

Obstrucción intestinal o íleo. Estado que presentó dilatación de asas intestinales que requirió de ayuno por más de cinco días: si/no y grado

Neumotórax. Lesión pleural advertida durante el procedimiento quirúrgico que precisó la reparación de la lesión, o la identificación del neumotórax por placa simple de tórax posterior al procedimiento quirúrgico: si/no y grado.

Las complicaciones se gradarán con una escala de cinco niveles definidos como:

- Grado I: necesitó medicación oral o cuidados en cama.
- Grado II: necesitó terapia intravenosa o tubo de toracotomía.
- Grado III: necesitó de intubación orotraqueal, radiología intervencionista, endoscopia o reintervención.
- Grado IV: necesitó de la resección de un órgano mayor o dejó una discapacidad crónica.
- Grado V: produjo la muerte.

Recogida de datos/ Fuentes de información

Se elaborará una hoja de recogida de datos con las variables de estudio anteriormente definidas, que se rellenará por los distintos miembros del grupo de investigación en las diferentes etapas del plan de trabajo, bajo la supervisión del investigador principal. Se diseñará una base de datos para el almacenamiento y procesado electrónico de las variables recogidas y su posterior análisis. La información en las bases de datos se almacenará de forma economizada, y toda la información recogida de los pacientes, será

tratada cumpliendo los requisitos de la Ley Orgánica de Protección de Datos 2018.

Análisis de datos

Para el análisis de los datos se considera GC desde el punto de vista de la linfogammagrafía aquel o aquellos que presentan migración desde el tumor mediante un canal linfático o, ante la no evidencia de dicho canal, aquel o aquellos de primera aparición en uno o varios territorios de drenaje linfático. Se consideran GC secundarios aquellos que presentan una captación del trazador con menor intensidad claramente diferenciada. Se define como GC con trazador isotópico, en el acto quirúrgico, aquel que presenta una actividad representativa y que está ubicado en el área preseleccionada gammagráficamente. Y ganglio secundario aquel que tenga menos del 10% del de actividad máxima. La validación del procedimiento de BSGC para cualquier tumor sólido susceptible precisa de un criterio de referencia que permita dilucidar si la BSGC puede predecir el estatus histológico de los ganglios locorreregionales. En la fase de validación el patrón de referencia para el estudio será la LND, lo que permite el oportuno tratamiento oncológico del paciente, y una adecuada comparación entre el resultado anatomopatológico del GC y el resto de ganglios resecaados durante la LND locorregeional. De esta comparación resultarán las siguientes posibilidades:

- Verdadero positivo (VP): cuando exista invasión del GC, pudiendo ser este el único ganglio afectado o existir otros ganglios infiltrados en la LND.
- Verdadero negativo (VN): cuando no existe invasión del GC, y en ninguno de los ganglios de la LND.
- Falso negativo (FN): cuando existe infiltración en uno o más ganglios de la LND en ausencia de afectación neoplásica del GC.
- Falso positivo (FP): por definición no existen falsos positivos, ya que la afectación neoplásica del GC hace positivo el estado ganglionar de la linfadenectomía.

Para la acreditación del procedimiento se determinará el porcentaje de identificación del GC en la linfogammagrafía y en el acto quirúrgico, y la incidencia de FN en el grupo de enfermos con afectación ganglionar locorregeional. Se diseñarán tablas de contingencia en donde es posible calcular la sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo, valor predictivo negativo y precisión diagnóstica de la técnica, para cada uno de los tumores, tomando como referencia el resultado anatomopatológico del de la LND.

En el caso de los objetivos secundarios planteados, el análisis de los datos se realizará como se describe a continuación:

- Describir los patrones de drenaje linfático renal: En el análisis descriptivo se emplearan las medidas de tendencia central (media) y dispersión (desviación estándar, rango) para variables continuas, y distribución de frecuencias absolutas y relativas para variables categóricas. Así pues, se crearán tablas de distribución de frecuencias para estudiar la distribución de los patrones de drenaje identificados (hiliar, retroperitoneal y extra-abdominal) y los posibles factores asociados.
- Identificar los factores asociados con un resultado histológico positivo del GC: Se establecerá la relación entre el resultado histológico del ganglio centinela y su correspondencia con el estatus ganglionar locorregeional, y las características clínicas de los pacientes. La asociación entre las variables continuas se evaluará mediante el test de la t de Student para dos muestras independientes o el test de la U de Mann-Whitney para variables cuantitativas no paramétricas, y el análisis de la varianza (ANOVA) o el test de Kruskal-Wallis, dependiendo de la distribución de los datos y aplicando la corrección de Bonferroni para comparaciones múltiples. La asociación entre las variables categóricas se comparará utilizando la prueba de Chicuadrado o la prueba exacta de Fisher. Aquellos factores que en el análisis univariante muestren una asociación significativa con un resultado positivo en el estudio histológico del ganglio centinela, se incluirán en el modelo de regresión multivariante.
- Definir la metodología más segura y eficiente para la detección del GC en este tipo de neoplasias: En base a los resultados del análisis de los datos obtenidos se describirá el perfil del paciente con CR en el que la metodología resulta más segura (muestra menos complicaciones) y más eficiente.

Para el análisis estadístico se utilizarán los programas informáticos Excel, EpiDat v3.1 e IBM SPSS Statistics 19 o versión superior en caso de disponibilidad o R. Se considerará estadísticamente significativo un p-valor 480 cts/s/ μ Ci, resolución espacial a1 cm 12mm (Operation manual. W probe® system Oncovision,Valencia) o Europrobe® (Eurorad), con las siguientes características técnicas: diámetro 11 mm, angulada 30°, detector de CdTe 5x5x3 mm, rango energía 20-170 KeV, sensibilidad >80 cts/s/ μ Ci, resolución espacial $\pm 40^\circ/\pm 20^\circ$ sin/con colimador externo (Operation manual. Surgical probe Europrobe® system CE 0459. EURORAD, Strasbourg Cedex 2, France. Edition, may 2003).

MATERIAL BIBLIOGRÁFICO Acceso electrónico a las revistas médicas de la Biblioteca Virtual del SSPA. Fondos de la Biblioteca General del Hospital Universitaria Virgen de las Nieves.

MATERIAL PERSONAL

El personal facultativo del grupo de trabajo está formado por Médicos Especialistas en Urología, Anatomía Patológica, Radiodiagnóstico y Medicina Nuclear.

- Recursos humanos del Servicio de Urología: 1 Jefe de Servicio, 1 Jefe de Sección, 9 Facultativos Especialistas y 6 Especialistas Internos Residentes.
- Recursos humanos del servicio de Radiología: Dos Radiólogos (Dra Salmerón Ruiz y Dr Medina Benítez) realizaran el informe de los TCs y/o RMs diagnósticas, su estadificación clínica y las punciones del radiofármaco en las masas renales.
- Recursos Humanos del Servicio de Anatomía patológica. 2 patólogos (Dr. García López y Dr. López Hidalgo) dedicados al diagnóstico de los procesos oncológicos de tracto génito-urotelial de dicho hospital, con participación en el Comité de Tumores del mismo, de periodicidad bisemanal.
- Recursos humanos del Servicio de Medicina Nuclear. 3 Facultativos Especialistas y cuatro residentes se ocupan de forma preferente de la técnica de detección intraoperatoria y biopsia selectiva del ganglio centinela (Dr. Ramos, Dr. Rodríguez, Dra. Triviño y Dr. Rudolphi), con experiencia del procedimiento en cáncer de mama, vulva, pene y en el melanoma.

Resultados preliminares (si los hubiera): -----

Potencial impacto de los futuros hallazgos: Como se ha descrito en la introducción, hoy en día, sigue habiendo controversias sobre cual es el mejor abordaje quirúrgico de los

cánceres renales no metastásicos, con discrepancias entre las distintas sociedades científicas y heterogeneidad en los distintos grupos de trabajo. La linfogammagrafía renal y la biopsia selectiva del ganglio centinela pueden ayudar a clarificar cual es el drenaje linfático de estos tumores y definir los patrones de afectación metastásica ganglionar. Secundariamente puede ayudar a orientar en la cirugía de estos pacientes con el fin de reducir las comorbilidades de la cirugía de estos tumores, obtener una mejora en la estadificación al determinar el ganglio con mayor probabilidad de afectación metastásica y adaptar los tratamientos quirúrgicos de este tipo de neoplasias, determinando las áreas anatómicas en las que se deber completar la linfadenectomía.

Pese a que la BSGC es un procedimiento establecido en varios tumores. No hay evidencia de su utilidad, por escasez de literatura científica disponible, aunque hay varios grupos que apoyan su uso. Creemos pues necesario el desarrollo de este trabajo que ayudará a clarificar la pregunta que se ha planteado.

Dado lo novedoso, los resultados obtenidos serán difundibles en los distintos congresos de especialidades médicas involucradas, y publicables en revistas científicas nacionales e internacionales, con elevado factor de impacto.

Si los resultados son positivos dicho procedimiento podrá ser incluido en las guías clínicas y algoritmos diagnósticos y terapéuticos en el manejo del cáncer renal.

Carta del Jefe de Servicio (pdf): <https://semnim.es/wp-content/uploads/elementor/forms/6026c2ee41ccb.pdf>

Carta de motivación (pdf): <https://semnim.es/wp-content/uploads/elementor/forms/6026c2ee41f74.pdf>

Presupuesto: MEMORIA ECONÓMICA/PRESUPUESTO

1. Gastos de Personal

Los costes de contratación imputables a la subvención se ajustarán a las tablas salariales dictadas al efecto.

Subtotal Gastos de Personal: 0 euros

2. Gastos de Ejecución

A) Adquisición de bienes y contratación de servicios

(Bienes inventariables, material fungible y gastos complementarios)

- Laboratorio:

1 Monodosis de 99mTc-nanocolloides: 4839,20 euros

2 Medio de contraste ecográfico: 5076,80 euros

3 Aguja de 25G de 9 cm 81,18 euros

4 Aguja de 22G de 20 cm 714,88 euros

- 5 Gastos de impresión

- Material bibliográfico no disponible en la BSSSPA 150,00 euros

- 6 Traducción de textos científicos: 1500,00 euros

- Otros gastos:

Seguro de ensayos clínicos 4405,23 euros

7 Difusión de resultados (inscripciones a congresos) 3000,00 euros

Subtotal Gastos Bienes y Servicios: 19767,29 euros

B) Gastos de Viajes

8 Viajes y dietas para Congresos nacionales 1800,00 euros

9 Viajes y dietas para Congresos internacionales 4500,00 euros

Subtotal Gastos Viajes: 6300,00 euros

Subtotal Gastos Ejecución: 26067,29 euros

Total Solicitado: 26067,29 euros

Total + 21% Costes Indirectos: 31541,42 euros

1 Para un total de 80 sujetos son necesarios 80 monodosis de 99mTc-nanocoll de los laboratorios GE Healthcare, con un precio por dosis de 60.49 euros, por lo que el precio total asciende a 4839,20 euros

2 Para un total de 80 sujetos son necesarios 80 dosis de contraste ecográfico hexafluoruro de azufre (Sono Vue), con un precio por dosis de 63,46 euros, por lo que el precio total asciende a 5076,80 euros.

3El material fungible consta de agujas de 25G de 9 cm, con un precio de 1,0147 euros/unidad, que para un total de 80 pacientes supone un importe total de 81,18 euros.

4El material fungible consta de agujas de 22G de 20 cm, con un precio de 8,936 euros/unidad, que para un total de 80 pacientes supone un importe total de 714,88 euros.

5Se estima la difusión en formato póster en 4 congresos (dos nacionales y 2 internacionales), con un coste de impresión por póster de 50,00 euros, por lo que el importe total es de 200,00 euros.

6Se estima un coste por traducción de cada artículo científico de 500,00 euros, por lo que el coste total de 3 trabajos serían 1500,00 euros.

7Difusión de resultados se estima un coste de 3000 euros en:

Inscripción en el Congreso de la Sociedad Española de Medicina Nuclear: 400 euros

Inscripción en el Congreso de la Sociedad Española de Urología: 400 euros

Inscripción en el Congreso de la Sociedad Española de Radiología Médica: 400 euros

Inscripción en el Congreso de la European Association of Nuclear Medicine: 600 euros

Inscripción en el Congreso de la European Association of Nuclear Urology: 600 euros

Inscripción en el Congreso de la European Society of Radiology: 600 euros

8Congreso nacional: se estima un coste de 600 euros en desplazamiento (avión) y 3 días de dietas por congreso nacional, para un total de 3 congresos nacionales el importe total es de 1800,00 euros.

9Congreso internacional: se estima un coste de 1500 euros en desplazamientos (avión) y 4 días de dietas por congreso internacional, el importe para 3 congresos internacionales ascendería 4500 euros.

¿Ha solicitado o disfruta de alguna otra beca o ayuda?: No

En caso afirmativo, ¿cuál es la cuantía de la misma?: 0

Fecha: 12 febrero, 2021

Time: 19:03

Page URL: <https://semnim.es/formulario-de-solicitud-de-la-beca-semnim-2021/>

User Agent: Mozilla/5.0 (Windows NT 10.0; Win64; x64) AppleWebKit/537.36 (KHTML, like Gecko) Chrome/88.0.4324.150 Safari/537.36

Remote IP: 217.12.22.167

Powered by: Elementor