

Detección de ganglio centinela con azul isosulfan en cáncer de endometrio:
estudio prospectivo

Di Guilmi, J¹; Darin, MC¹; Gaspar, K²; Garcia Zeman, M²; Monjo, I²; Maya AG¹

¹Sección de ginecología oncológica . Hospital Británico de Buenos Aires

²Servicio de Ginecología. Hospital Británico de Buenos Aires.

Palabras clave: Ganglio centinela, cáncer de endometrio, azul isosulfan

Los autores no poseen conflictos de interés

Correspondencia: Dr. Julian Di Guilmi, Servicio de ginecología, Hospital Británico. Perdriel 74, CP 1280 Buenos Aires, Argentina. Tel 54-1143092640
e-mail: Jdiguilmi@hbritanico.com.ar

Resumen

Objetivo

Describir la tasa de detección del ganglio centinela en la estadificación quirúrgica en pacientes con cáncer de endometrio. Secundariamente, determinar los lugares mas frecuentes de localización y efectos adversos en relación a la inyección de colorante. En los casos que se realizó linfadenectomía posterior se analizó la concordancia del centinela con la biopsia diferida

Metodos

Estudio prospectivo que incluyó pacientes con cáncer de endometrio de todas las histologías y todos los grados, con resonancia magnética que sugería enfermedad limitada al útero. Todas las pacientes fueron operadas en el Hospital Británico de Buenos Aires, por un equipo con experiencia previa en detección de ganglio centinela. El protocolo y el consentimiento informado para el estudio fueron aprobados por el comité de revisión institucional del hospital británico de Buenos Aires y fue inscripto en el Gobierno de la Ciudad de Buenos Aires

Técnica estandarizada, inyectando colorante vital (isosulfan blue 2%) una vez obtenido el acceso a la cavidad abdominal (laparoscópico o laparotómico). La inyección se realizó en el cuello uterino en hora 3 y 9, completando un total de 4 cc. Con posibilidad de reinyección en el caso que no se identificara el ganglio o canalículo en la hemipelvis evaluada. Se identificó el ganglio centinela o canalículo aferente de cada lado antes de realizar la exéresis del ganglio. Se realizó congelación intraoperatoria para confirmar la presencia de un ganglio linfático sin tomar conducta en relación a los resultados.

Resultados

Fueron incluidas en el estudio 30 pacientes desde junio de 2015 hasta mayo de 2017 (tabla 1). 18 correspondieron a carcinomas de bajo riesgo (endometriode grado 1 o 2, con infiltración menor al 50% o tamaño menor a 2cm). En estas pacientes se realizó solamente la biopsia de ganglio centinela. 12 pacientes presentaron cáncer de endometrio de alto riesgo por tipo o grado histológico o por infiltración miometral, en estas se realizó la biopsia de ganglio centinela y la linfadenectomía.

Se detectó al menos un ganglio centinela en el 93% de las pacientes (28/30). La tasa de detección bilateral para esta serie de pacientes fue del 76% (23/30). La localización más frecuente fue en la fosa obturatriz (figura 1). El efecto adverso más frecuente fue la desaturación y la coloración azul de la piel.

Se evaluaron en total 80 ganglios centinelas (37 derechos, 43 izquierdos), no hubo ganglios positivos por biopsia diferida. No se encontraron discordancias entre el centinela y la diferida en las pacientes que se realizó linfadenectomía posterior a la evaluación del centinela

Conclusiones

Usando una técnica estandarizada de inyección solo con azul a nivel cervical se pueden lograr altas tasas de detección. Con estudios que avalen la posibilidad de tomar decisiones con el ganglio centinela, se podrá reducir considerablemente la necesidad de realizar linfadenectomía sistemática.

Abstract

Objective

The aim of this study is to describe the detection rate of sentinel lymph node (SLN) mapping in endometrial cancer surgical staging. Secondary end points were adverse effect and intraoperative localization. In cases where lymphadenectomy was performed, we analysed its results with the deferred biopsy of the SLN

Methods

Prospective study that included patients with all types and histological grades of endometrial cancer, with disease limited to the uterus. All patients were operated in the British Hospital of Buenos Aires, by an operating team with experience in SLN mapping. This protocol and the informed consent were approved by the institutional review board of the British Hospital and was inscribed in the city government of Buenos Aires.

This was a standardized technique: 4cc cervical injection of isosulfan blue at 3 and 9 o'clock, once inside abdominal cavity, with the possibility of a re-injection in case we didn't find the SLN. We identified the SLN or its afferent channel in both hemipelvis before the resection. We performed frozen section just to confirm the presence of lymphatic tissue.

Results

30 patients were included between Jun 2015 till May 2017 (table 1). 18 were low risk endometrial carcinoma (grade 1 or 2, myometrial invasion <50% or <2cm). To this group we only performed SLN biopsy. 12 patients were high risk endometrial carcinoma, to whom SLN and lymphadenectomy were performed.

At least one SLN was detected in 93% of patients (28/30). Bilateral detection rate was 76% (23/30). The most frequent localization was obturator basin. (figure 1). The most common adverse effect was low oxygen saturation and blue skin colour.

80 SLN were evaluated (37 right, 43 left). There were no positive SLN in the final biopsy. No differences were found between SLN and non SLN in cases where lymphadenectomy was performed.

Conclusion

Using this standardized technique with isosulfan blue, high detection rates can be achieved. With conclusive studies that prove that final decisions can be made based on the SLN biopsy, long and morbid lymphadenectomies could be omitted in the future.

Introducción

El adenocarcinoma de endometrio es uno de los cánceres ginecológicos más frecuentes en las mujeres. Se estima que afecta al 6 % del total(1). En nuestro país, las estadísticas muestran que es el segundo tumor ginecológico pelviano más frecuente luego del cáncer de cuello, lo cual es variable dependiendo del medio social.

Su incidencia no sólo ha ido creciendo en los últimos tiempos, sino que además, es una patología que ha aumentado su frecuencia en mujeres jóvenes. Esto se debe principalmente al aumento de los factores de riesgo relacionado con esta patología principalmente obesidad y nuliparidad(2). Por esta razón se buscan alternativas diagnósticas que permitan la realización de cirugías cada vez menos radicales.

Aunque la más reciente estadificación FIGO incluye la evaluación ganglionar, el rol de la linfadenectomía es discutido. El estudio ASTEC (2), en donde se comparó en forma randomizado linfadenectomía versus no linfadenectomía en estadios iniciales, concluyó que no hubo un beneficio terapéutico al realizar la linfadenectomía en estadios iniciales del cáncer de endometrio, estudio que fue discutido ya que se incluyeron más pacientes con carcinoma de alto riesgo en el grupo de linfadenectomía mientras que se le dio radioterapia a un número igual de pacientes en cada grupo, lo que resultó que más pacientes con carcinoma de alto riesgo reciban terapia adyuvante sin ajuste de los resultados finales de estos parámetros. El beneficio potencial de la detección de metastasis ganglionar estaría relacionado con poder ofrecer a este tipo de pacientes un tratamiento adyuvante ajustado a su estadio (3)

En estadios iniciales la incidencia de metastasis linfática es de aproximadamente 4-5% que asciende a un 40 % en invasión miometrial profunda.

El uso del ganglio centinela es una alternativa aceptada para evaluar la diseminación linfática en tumores sólidos como melanoma, mama y vulva (4,5). Desde su primera publicación en 1996(6), el rol del ganglio centinela en cáncer de endometrio ha ido ganando terreno siendo actualmente una recomendación de las guías del NCCN.

Existen diversas estrategias en relación a la técnica quirúrgica (inyección cervical, en fondo uterino, en endometrio vía histeroscópica) y los marcadores usados (azul patente, sustancias radioactiva, verde indocianina) con diferentes tasas de detección según la técnica utilizada .

La inyección a nivel cervical ha demostrado lograr tasas de detección similares a las otras vías, incluso a la combinación de las mismas (7). En relación al tipo de marcador, existe una tendencia a nivel mundial del uso de verde de indocianina, lo cual es nuestro medio actualmente resulta difícil por la disponibilidad del colorante y de equipos con tecnología infrarroja. El uso de tecnecio requiere también contar con sondas de laparoscopia en el caso de los centros que usan esta vía de abordaje para el cáncer de endometrio además de servicio de medicina nuclear. Este trabajo fue diseñado para describir la tasa de detección de ganglio centinela, usando una técnica quirúrgica estandarizada, sin necesidad de contar con tecnología de avanzada y que pueda ser reproducida en otros centros del país.

Metodos

Estudio prospectivo no randomizado que fue sometido a evaluación por el comité de revisión institucional del hospital británico de Buenos Aires (IRB). Fueron creados para este estudio una base de datos que respeta la ley nacional de protección de datos y un consentimiento informado especial los cuales fueron aprobados por el IRB. El protocolo fue inscripto en el registro de proyecto de investigaciones del gobierno de la ciudad de Buenos Aires. El objetivo primario fue describir la tasa de detección del ganglio centinela en la estadificación quirúrgica en pacientes con cáncer de endometrio. Secundariamente, determinar los lugares más frecuentes de localización y efectos adversos en relación a la inyección de colorante. En los casos que se realizó linfadenectomía posterior a la detección del centinela se analizó la concordancia del centinela con la biopsia diferida

Estudio prospectivo que incluyó pacientes con cáncer de endometrio de todas las histologías y todos los grados, con resonancia magnética que sugería enfermedad limitada al útero, las pacientes incluidas aceptaron a participar del estudio y firmaron el consentimiento informado especial. Se excluyeron comorbilidades que contraindiquen la cirugía: alergia conocida a colorantes vitales. Antecedente de linfadenectomía o radioterapia pélvica previa, negación expresa a participar del estudio.

Las pacientes fueron operadas en el Hospital Británico de Buenos Aires, por un equipo con experiencia previa en detección de ganglio centinela.

Se usó en todos los casos la misma técnica quirúrgica:

1. Laparoscopia o laparotomía exploradora para descartar enfermedad diseminada, asegurando posibilidad de abordaje a la pelvis
2. Inyección de azul isosulfan 2% en hora 3 y hora 9 (superficial y profundo) 4 cc. de cada lado con una aguja 18G.
3. Apertura del retroperitoneo de la hemipelvis derecha para identificar canalículo y ganglio. Sin reseca el ganglio en este paso
4. Apertura del retroperitoneo de la hemipelvis izquierda, identificar canalículo y ganglio. Exéresis de centinela izquierdo.
5. Exéresis del ganglio del lado derecho
6. Reinyección de colorante en caso de no identificar ganglio o canalículo aferente. La reinyección es solo del lado que no se encuentre, bilateral en caso de no identificar en forma bilateral.
7. Práctica habitual de linfadenectomía según factores de riesgo.

Se consideró como ganglio centinela a los ganglios marcados con colorante o aquellos en los que se pudiera ver claramente un canalículo aferente. La comprobación fue por biopsia intraoperatoria y diferida. Se consideró para el análisis solamente a aquellos en los que la biopsia diferida mostró tejido linfático.

Se realizó linfadenectomía posterior a la detección de ganglio centinela siguiendo nuestra práctica habitual basada en la toma de decisiones según factores de riesgo (infiltración miometral, histología, tamaño tumoral) Las pacientes con histología de alto riesgo (G3, serosas papilares, células claras) o infiltración miometral mayor al 50% fueron sometidas a una linfadenectomía pélvica y lumboarética. En pacientes con tumores mayor a 2 cm. con infiltración tumoral (IM) menor al 50% del espesor del miometro en la biopsia intraoperatoria realizamos

ganglio centinela y linfadenectomía pélvica y en aquellas con tumores G1/G2 con IM menor al 50% realizamos para este estudio solo la detección de ganglio centinela,

El ganglio centinela fue enviado a congelación intraoperatoria solamente para confirmar la presencia de tejido linfático, ya que no estaba contemplado dentro del protocolo la toma de decisiones en base a los resultados intraoperatorios.

Resultados

Se incluyeron para el análisis 30 pacientes desde junio de 2015 hasta mayo de 2017. Las características demográficas y la vía de abordaje están descritas en la Tabla 1.

El 60% (n=18) correspondieron a carcinomas de bajo riesgo (endometrioides grado 1 o 2, con infiltración menor al 50% o tamaño menor a 2cm) las cuales se realizó solamente la biopsia de ganglio centinela, ya que en nuestra práctica a estas pacientes no le realizamos linfadenectomías. Las 12 pacientes restantes presentaron cáncer de endometrio de alto riesgo por tipo o grado histológico o por infiltración miometrial, en estas se realizó la biopsia de ganglio centinela y la linfadenectomía.

La tasa de detección global con al menos un ganglio centinela fue del 93% (28/30). La tasa de detección bilateral para esta serie de pacientes fue del 76% (23/30). La localización más frecuente fue en la fosa obturatriz (figura 1), pero se detectaron ganglios centinelas en la región del iliaca primitiva en 3 casos, y en precavo en 1 caso. Se realizó reinyección del colorante por no identificar canalículo o ganglio en el 40% de las pacientes (12/30).

El efecto adverso más frecuente fue la desaturación, la cual ocurrió en el 50% de las pacientes (15/30). Cabe destacar que se trata de un efecto paradójico de la oximetría de pulso que no repercute sobre la perfusión de los órganos. En casos que hubo dudas acerca de la intubación se realizó la medición de gases en sangre los cuales fueron normales. En 3 pacientes se evidenció coloración azul de piel y mucosas en el postoperatorio inmediato, el mismo fue transitorio y no interfirió en el tiempo de internación. Una sola paciente sin antecedentes de alergias conocidas presentó un rash cutáneo que se interpretó como alergia al colorante. No hubo lesiones vasculares ni nerviosas relacionadas con la técnica.

Se evaluaron en total 80 ganglios centinelas (37 derechos, 43 izquierdos). No hubo ningún ganglio centinela en la biopsia diferida que presentara compromiso metastásico.

En las pacientes que se realizó linfadenectomía sistemática (12/30) luego de la detección del centinela tampoco se encontraron ganglios positivos en la biopsia diferida sistemática, por lo cual no se encontraron discordancias entre el centinela y la diferida.

Discusión

La tasa de detección de ganglio centinela es variable según las diferentes publicaciones (8,9,10,11,12,13). Además de la técnica quirúrgica utilizada en relación al sitio de inyección y tipo de colorante, las tasas mejoran con la experiencia del equipo quirúrgico (13). En este estudio, todas las pacientes fueron operadas por un mismo equipo, con experiencia previa en detección de centinela y se utilizó una misma técnica estandarizada publicada previamente (14) lo cual

puede estar relacionado con las altas de detección.

Dada la baja tasa de compromiso ganglionar en el grupo estudiado, no se pueden sacar conclusiones en términos de sensibilidad y especificidad. Un estudio reciente reportó una sensibilidad del 97,2% con un valor predictivo negativo de 99,6% usando verde indocianina para la detección. Si a estos valores le agregamos que la posibilidad de encontrar metastasis en el centinela es estadísticamente significativa, el uso de ganglio centinela parece ser promisorio en la estadificación del cáncer de endometrio(15).

En países en vías de desarrollo, el acceso a tecnologías que permitan detectar ICG va a estar demorado por los costos que representa el uso cotidiano de esta tecnología. El costo del azul isosulfan no difiere de otros azules, y no es necesario para la técnica descrita más que el equipo de laparoscopia que se utiliza cotidianamente. En relación al agregado de Tecnecio como técnica sola o combinada ha sido reportado por algunos autores como un factor que mejora la tasa de detección. Este marcador no fue incluido en nuestro estudio porque no contamos con la sonda de detección por vía laparoscópica, y creemos que es difícil de reproducir porque se debe contar además con un servicio de

medicina nuclear para la marcación correcta de la paciente.

Creemos que tomando nuestros resultados como base, se puede empezar a realizar la experiencia personal o de cada centro que aun no realice este tipo de práctica. Teniendo en cuenta que no debería influir en su toma de decisión habitual en términos de estadificación quirúrgica. La implementación de esta técnica no requiere más que la adquisición del colorante y el entrenamiento previo en linfadenectomía.

Sería importante realizar la validación en términos de sensibilidad lo cual se va a lograr con más pacientes de alto riesgo, en las cuales se evalúe por diferido el ganglio centinela y la linfadenectomía. También sería importante la validación multicéntrica, que nos permita hablar de la reproducibilidad de este método.

Creemos que en un futuro cercano, la posibilidad de lograr una correcta estadificación usando solo la biopsia de un ganglio representativo de cada hemipelvis podrá reemplazar a la linfadenectomía sistemática, ofreciéndole a la paciente una mejor indicación de adyuvancia sin la morbilidad de una extensa disección ganglionar.

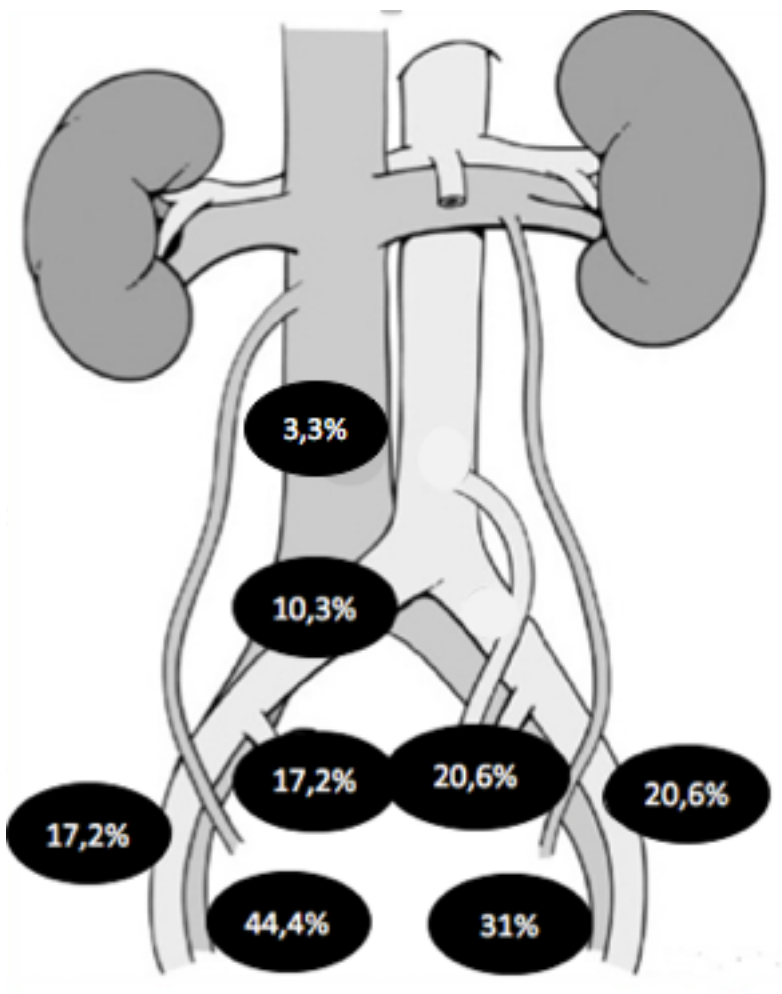
Agradecimientos

Queremos agradecer a todas las pacientes que aceptaron participar del estudio. Al equipo de médicos, enfermeros, instrumentadoras y personal de quirófano del hospital británico de Buenos Aires que han sido activos colaboradores en la realización de este proyecto

Tabla 1.

Edad al diagnóstico	
• Media	59,92
• Rango	40-81
Tipo Histologico	
• Endometroide	18 (62 %)
• Mucinoso	3 (6,89%)
• Células claras y seroso	9 (27,5%)
Grado Histologico	
• 1	4 (13,7%)
• 2	19 (65,5%)
• 3	2 (6,89%)
Cirurgia	
• Laparoscópica	27 (90%)
• Abierta	3 (10%%)

Figura 1. Localizaciones mas Frecuentes



Referencias

1. Jemal A, Siegel R, Ward E, Hao Y, Xu J, Thun MJ. Cancer statistics, 2009. *CA Cancer J Clin*. 2009; 59 (4); pág. 225.
2. Kitchener H, Swart AM, Qian Q, Amos C, Parmar MK. Efficacy of systematic pelvic lymphadenectomy in endometrial cancer (MRC ASTEC trial): a randomised study. *ASTEC study group Lancet*. 2009 Jan 10;373(9658):125-36. Epub 2008 Dec 16. Erratum in: *Lancet*. 2009 May 23;373(9677):1764.
3. Hogberg T. Adjuvant chemotherapy in endometrial cancer. *Int J Gynecol Cancer* 2010; 20: S57–59.
4. Schwartz GF, Giuliano AE. Consensus Conference Committee. Proceedings of the consensus conference on the role of sentinel lymph node biopsy in carcinoma of the breast, April 19–22, 2001, Philadelphia, Pennsylvania. *Cancer* 2002;94(10): 2542–51.
5. Van der Zee AG, Oonk MH, De Hullu JA, Ansink AC, Vergote I, Verheijen RH, Maggioni A, Gaarenstroom KN, Baldwin PJ, Van Dorst EB, Van der Velden J, Hermans RH, van der Putten H, Drouin P, Schneider A, Sluiter WJ. Sentinel node dissection is safe in the treatment of early-stage vulvar cancer. *J Clin Oncol* 2008;26(6):884–9.
6. Burke TW, Levenback C, Tornos C, Morris M, Wharton JT, Gershenson DM. Intraabdominal lymphatic mapping to direct selective pelvic and paraaortic lymphadenectomy in women with high-risk endometrial cancer: results of a pilot study. *Gynecol Oncol* 1996;62: 169–7

- 7.. Khoury-Collado , Abu-Rustum. *lymphatic mapping in endometrial cáncer: a literatura review of current techniques and results. Int J Gynecol Cnacer 2008;18:1163-1168*
8. Raspagliesi F, Ditto A, Kusamura S et al. *Hysteroscopic injection of tracers in sentinel node detection of endometrial cancer: a feasibility study. Am J Obstet Gynecol 2004;191:435–9.*
9. Frumovitz M, Bodurka DC, Broaddus RR et al. *Lymphatic mapping and sentinel node biopsy in women with high-risk endometrial cancer. Gynecol Oncol 2007;104:100–3.*
10. Niikura H, Okamura C, Utsunomiya H et al. *Sentinel lymph node detection in patients with endometrial cancer. Gynecol Oncol 2004; 92:669–74.*
11. Fersis N, Gruber I, Relakis K et al. *Sentinel node identification and intraoperative lymphatic mapping. First results of a pilot study in patients with endometrial cancer. Eur J Gynaecol Oncol 2004;25:339–42*
12. Ballester M, Dubernaud G, Lecuru F, et al. *Detection rate and diagnostic accuracy of sentinel-node biopsy in early stage endometrial cancer: a prospective multicentre study (SENTI-ENDO) Lancet Oncol 2011;published online April 12. DOI:10.1016/S1470-2045(11)70070-*
13. Abu-Rustum NR. *J Obstet Gynaecol Res. 2014 Feb;40(2):327-34.Update on sentinel node mapping in uterine cancer: 10-year experience at Memorial Sloan-Kettering Cancer Center.*
14. J. Di Guilmi , C. Darin , AG Maya, *Detección de ganglio centinela por laparoscopia en cáncer de endometrio, presentación oral . AAGO 2015.*

15. Rossi E, Kowalski, Scalici. *A comparison of sentinel lymph node biopsy to lymphadenectomy for endometrial cancer staging (FIRES trial): a multicentre, prospective, cohort study Lancet Oncol 2017; 18: 384–92*