



GANGLIO CENTINELA EN CÁNCER GINECOLÓGICO

Andrea Gallardo Vera

01/12/2022

INTRODUCCIÓN

Durante muchos años, las pacientes con cáncer endometrial y cervical han sido sometidas a extensas linfadenectomías pélvicas y paraaórticas como parte de su estadiaje quirúrgico. Estas linfadenectomías rutinarias exponen a la paciente a riesgos como el linfedema, el aumento del tiempo operatorio, de pérdida de sanguínea y de daño nervioso, sin suponer un beneficio claro en la supervivencia de la paciente.

Para evitar esto apareció el concepto de ganglio centinela, cuya detección se inició como parte del estadiaje quirúrgico del melanoma y el cáncer de mama en la década de los 90. Desde entonces múltiples publicaciones han demostrado el descenso de las complicaciones intra y postoperatorias, la mejora en coste-efectividad, las bajas tasas de falsos negativos y el no empeoramiento de la supervivencia en comparación con la tradicional linfadenectomía. Uno de ellos fue el ensayo multicéntrico FIRES, realizado en 2017, el cual comparaba la linfadenectomía con la detección de ganglio centinela usando verde de indocianina en cáncer de endometrio; obteniendo esta última una sensibilidad del 97'2% para detección de ganglio afectado con un valor predictivo negativo del 99'6%.

Se define como centinela al ganglio o grupo de ganglios linfáticos a los que drena en primer lugar un tumor maligno, siendo donde se encuentran con más probabilidad células malignas en el caso de que se haya producido metástasis de dicho tumor. Por tanto, su detección, exéresis y análisis anatomopatológico

es de gran utilidad en ciertos procedimientos oncológicos de cara a posterior estadificación y tratamiento.

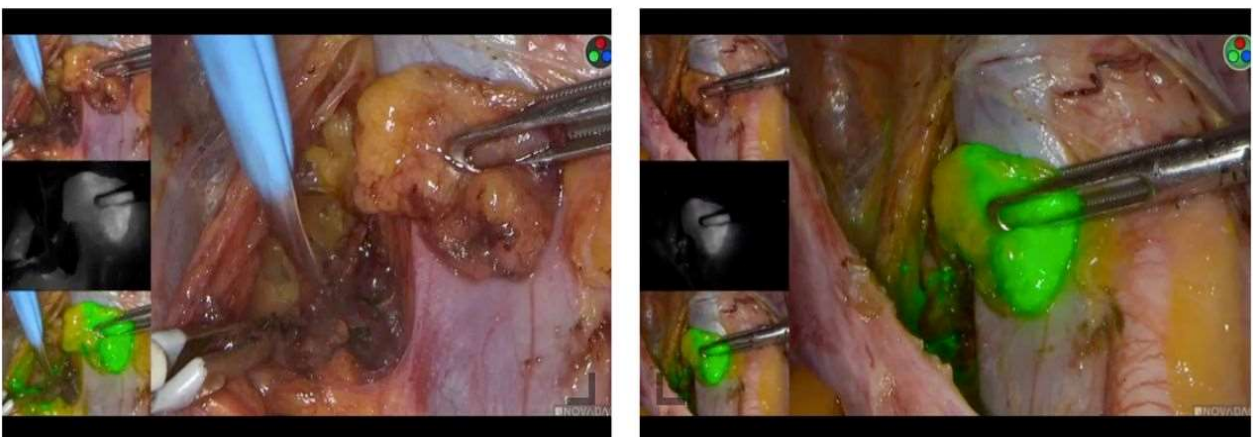
En esta clase se expondrán las indicaciones y técnicas de detección del ganglio centinela en los principales cánceres ginecológicos, exceptuando el cáncer de mama.

TÉCNICA DE DETECCIÓN

Para detectar el ganglio centinela se inyecta un trazador alrededor del tumor, el cual se mueve hacia los ganglios linfáticos de la misma manera que lo hacen las células tumorales. Desde que se inició la detección del ganglio centinela se han utilizado diferentes tipos de trazadores, los más importantes se describen a continuación (más información en Tabla 1).

Verde de indocianina (ICG)

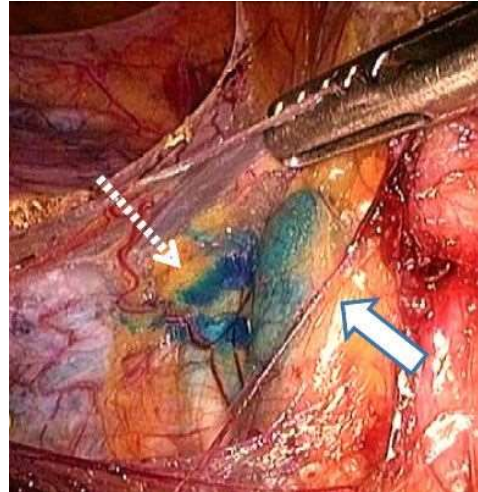
Este trazador es ampliamente usado por su alta seguridad, baja toxicidad y gran afinidad a la albúmina, puede ser rápidamente absorbido y distribuido por lo sistemas vascular y linfático y excretado por el hígado. Está disponible en viales de polvo soluble en suero salino fisiológico. Tras inyectarse emite un color verde fluorescente al exponerse a ondas infrarrojas cercanas con una cámara especial (cámara NIR). Estas ondas pueden penetrar en el tejido hasta 5-8mm, por lo que incluso los vasos y ganglios linfáticos cubiertos por otros tejidos pueden visualizarse claramente. El uso del ICG está contraindicado en pacientes con



alergia al yodo, embarazadas, madres lactantes, enfermedad hepática, diálisis, fallo renal, uremia o reacción anafiláctica previa.

Colorante azul

Incluye el azul de metileno, isosulfano azul y patente azul. También han sido usados ampliamente por su capacidad para teñir de azul oscuro las células con gran cantidad de ácidos nucleicos (como las cancerígenas). La incidencia de alergia a estos compuestos es del 2%, siendo más alta que la del ICG (0'05%).



Tecnecio 99m (99mTc)

Es el radiotrazador más frecuentemente usado en cáncer de mama, melanoma y carcinomas epidermoides de la cavidad oral. Tras ser inyectado alrededor del tumor, requiere un detector de radiación gamma para localizar los ganglios linfáticos centinela.

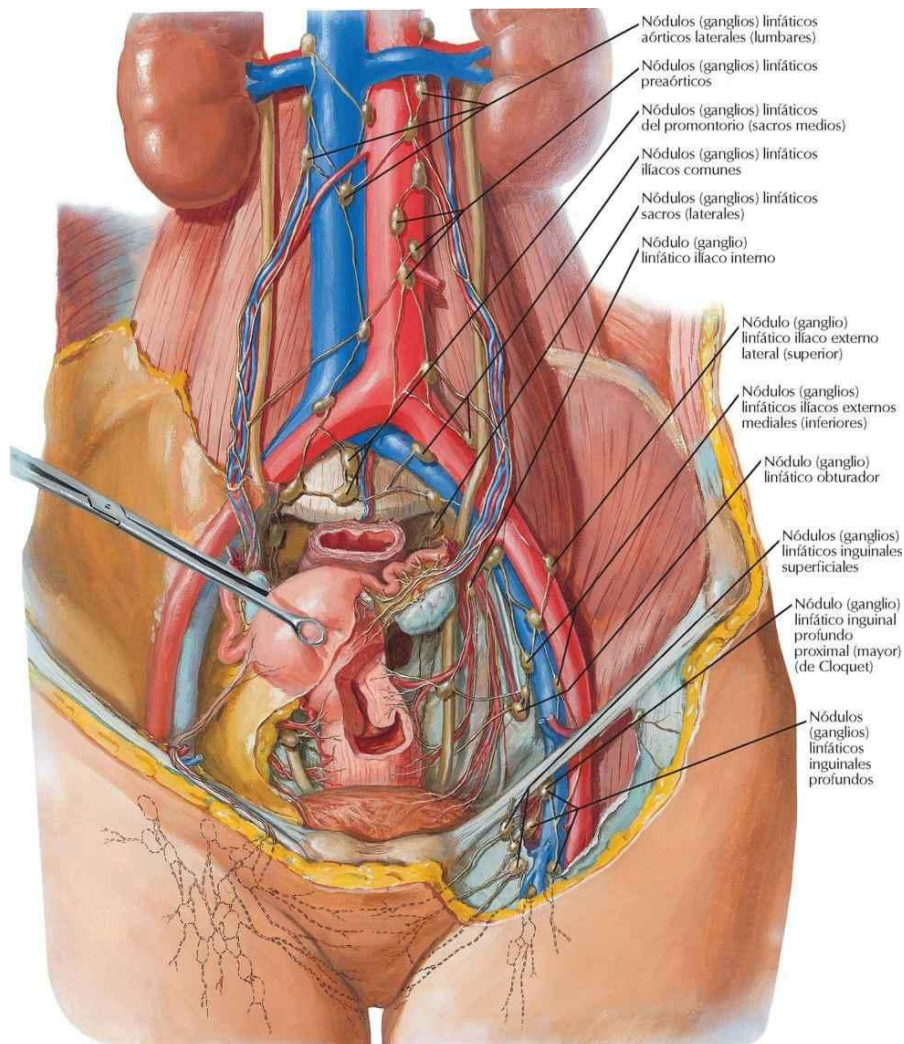


CÁNCER DE ENDOMETRIO

La detección de ganglio centinela en cáncer de endometrio se está convirtiendo cada vez más en la opción elegida para su estudio ganglionar retroperitoneal. En un estudio que incluyó 83000 pacientes con cáncer endometrial de manejo quirúrgico, se observó que el uso del ganglio centinela aumentó desde un 0'2% en 2005 hasta un 29'7% en 2018.

Drenaje linfático

La linfa del cuerpo uterino drena mayoritariamente a los ganglios ilíacos internos, externos y obturadores. Una pequeña parte fluye por los ligamentos infundíbulo-pélvicos hacia los ganglios presacros, convergiendo en los ganglios paraaórticos.



Indicaciones

Según la guía de la European Society of Gynaecological Oncology (ESGO), la biopsia de ganglio centinela debe ser considerada con fines de estadificación en pacientes con enfermedad de riesgo bajo e intermedio (más información en Tabla 2), pudiendo omitirse en los casos que no presenten invasión miometrial. Además la biopsia de ganglio centinela es una alternativa aceptable a la linfadenectomía sistemática para estadificación en pacientes con enfermedad de riesgo intermedio-alto y alto en estadio I y II (Tabla 2).

De acuerdo con la ESGO, si se realiza biopsia de ganglio centinela:

- La técnica de detección preferida es la inyección cervical de verde de indocianina.
- La reinyección de trazador es una opción si no se consigue visualizar el ganglio centinela.
- En los casos de enfermedad de riesgo intermedio-alto y alto, si el ganglio centinela no es detectado en uno de los lados debe realizarse linfadenectomía en el mismo.
- Se recomienda la ultraestadificación patológica del ganglio centinela (se trata de realizar mayor número de secciones para estudio anatomopatológico más exhaustivo y adición de técnicas de inmunohistoquímica).

La National Comprehensive Cancer Network (NCCN) en su guía de 2022 también recomienda la realización de biopsia de ganglio centinela pacientes con cáncer de endometrio con enfermedad confinada al útero, aunque para los casos de alto grado recomienda precaución en su uso. La NCCN insiste en que la biopsia de ganglio centinela debe preceder a la histerectomía y en la importancia de la ultraestadificación patológica.

En cuanto a los casos de cáncer endometrial de alto grado, se están realizando múltiples estudios que parecen indicar que la biopsia de ganglio centinela puede reemplazar la linfadenectomía sistémica en la detección fiable de metástasis linfáticas, sin embargo aún no aparece claramente recomendada en las principales guías oncológicas.

A pesar de estar usándose la técnica de detección del ganglio centinela se recomienda que si se observa algún ganglio sospechoso de afectación debe extirparse para estudio aunque no aparezca marcado por trazador.

Es de interés comentar que la mejoría que supone la técnica del ganglio centinela en la detección de ganglios paraaórticos es de gran interés en pacientes con cáncer de endometrio que presentan metástasis paraaórticas aisladas, las cuales alcanzan un 15% en estudios españoles.

Técnica de detección de ganglio centinela

Si está disponible una cámara de infrarrojo cercano (NIR), el verde de indocianina (ICG) se ha convertido en el trazador de rutina para la detección de ganglios centinela en cáncer de endometrio. El tecnecio 99m también es muy usado, seguido de los colorantes azules.

La inyección del trazador puede realizarse en diferentes lugares: cérvix, endometrio peritumoral (asistido por histeroscopia), miometrio/parametrio e istmo. Normalmente la vía escogida es la transcervical por haber demostrado mejores tasas de detección de ganglios pélvicos (incluyendo paraaórticos), ser de fácil y rápida de realizar.

Un vial de 25mg de ICG se diluye en 20mL de agua estéril, 4-5mL de esta solución se inyectan en el cérvix a las 3 y a las 9 horarias. En cada punto se inyecta 1mL a 1cm de profundidad y 1mL en la capa submucosa, normalmente tras la inducción anestésica y previo al inicio de la intervención. En cirugía laparoscópica y asistida por robot la inyección debe realizarse antes de la inserción del manipulador uterino y “docking”.

Tras la inyección del trazador en cérvix, la visualización máxima del mismo se consigue entre los siguientes 15-60 minutos.

CÁNCER DE CERVIX

Drenaje linfático

La linfa del cérvix drena mayormente en los ganglios obturadores, ilíacos externos e interno y en los ilíacos comunes, una pequeña parte drena a los ganglios presacros y a los paraaórticos.

Indicaciones

El uso de la biopsia selectiva de ganglio centinela como alternativa a la linfadenectomía pélvica sistémica está creciendo para el manejo del cáncer de cérvix en etapas tempranas.

La ESGO en su guía de 2018 da las siguientes indicaciones:

- IA1: Si presentan afectación linfovascular, la biopsia selectiva de ganglio centinela es un método aceptable para completar estadiaje. Si no se observa afectación linfovascular el estudio ganglionar no está indicado.
- IA2: El estudio ganglionar puede ser considerado en pacientes sin afectación linfovascular y es de obligada realización en las que la tienen. La biopsia de ganglio centinela parece ser un método aceptable de estadificación ganglionar en estos casos.
- IB1 y IIA1: Se recomienda fuertemente la biopsia de ganglio centinela y la exéresis de cualquier ganglio linfático sospechoso de afectación para estudio anatomopatológico intraoperatorio. Si no se observa afectación de los ganglios centinela o no se realiza dicha técnica, debe realizarse una linfadenectomía pélvica sistemática (incluyendo los ganglios de la fosa obturadora, ilíacos externos, ilíacos comunes y presacros) e hysterectomía radical. Si se observa afectación linfática (incluyendo macro o micrometástasis) no debe realizarse linfadenectomía ni hysterectomía radical, procediendo a realizarse quimio-radioterapia como tratamiento.

Según las guías de la NCCN de 2022, la detección del ganglio centinela debe considerarse en tumores cervicales <2cm en estadio IA1 (con afectación

linfovascular), IA2, IB1, IB2 y IIA1. Además recomienda fuertemente la ultraestadificación para detectar metástasis de pequeño volumen.

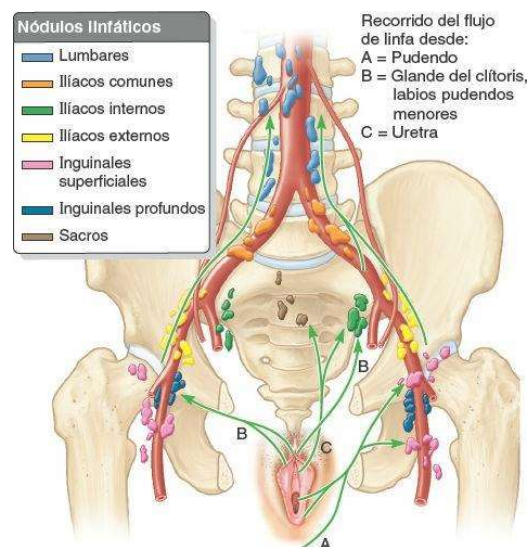
Técnica de detección de ganglio centinela

El uso de ICG con cámara NIR ha demostrado tener menor tasa de falsos negativos en algunos estudios, por lo que hoy en día es el método de elección. Es igualmente válido el uso de colorante azul acompañado o no de tecnecio 99m. La NCCN recomienda la inyección de 0.5mL de trazador en la submucosa cervical a las 3 y 9 horarias o a las 3-6-9-12 horarias.

CÁNCER DE VULVA

Drenaje linfático

La linfa de la vulva drena en primer lugar a los ganglios inguinales superficiales y luego alcanza los ganglios inguinales profundos e ilíacos externos.



Indicaciones

La ESGO en su guía de 2017 da las siguientes directrices:

- La detección de ganglio centinela se recomienda en pacientes con cáncer vulvar unifocal de < 4cm sin ganglios linfáticos inguinales sospechosos de afectación.
- El uso de trazador radioactivo es obligatorio, el uso de colorante azul es opcional.

- Se aconseja que la linfoescintigrafía se encuentre disponible prequirúrgicamente para identificar la localización y el número de ganglios linfáticos centinela.
- La evaluación intraquirúrgica y/o sección congelada del ganglio centinela puede ser realizada con el objetivo de evitar un segundo procedimiento quirúrgico.
- Cuando no se detecta ganglio centinela (fallo de la técnica) se debe realizar una linfadenectomía inguinofemoral.
- Cuando se identifica metástasis en el ganglio centinela (cualquier tamaño) se debe realizar la linfadenectomía inguinofemoral de la ingle ipsilateral.
- Para tumores que afectan la línea media la detección bilateral del ganglio centinela es obligatoria. En aquellos casos en que sólo se detecta ganglio centinela unilateral, se debe realizar la linfadenectomía inguinofemoral de la ingle contralateral.

En las guías de la NCCN publicadas en 2022, la biopsia de ganglio centinela se recomienda en pacientes con cáncer vulvar estadio IB y II (ganglios negativos) sin antecedente de cirugía vulvar. La biopsia de ganglio centinela unilateral se puede realizar cuando el tumor mide $< 4\text{cm}$ de diámetro máximo y está localizado a $> 2\text{cm}$ de la línea media. Si está a $< 2\text{cm}$ de la misma debe realizarse detección bilateral. De nuevo, se postula como necesaria la ultraestadificación para maximizar la detección de metástasis.

Técnica de detección de ganglio centinela

La combinación de radiotrazador con colorante azul ha sido durante mucho tiempo el “gold standard” en la detección de ganglio centinela en cáncer vulvar. Sin embargo, debido a que el uso de estos trazadores en la práctica clínica puede ser complejo, se ha ido incrementado la popularidad del ICG para este fin en los últimos años.

Se recomienda inyectar un 1mL de trazador a las 2-5-7-10 horarias alrededor del tumor. Si el trazador es tecnecio 99m se inyectará un día antes de la cirugía y si es colorante azul será en el quirófano previo a iniciar la cirugía.

En el caso del colorante azul, puede hacerse la incisión en la ingle 5 minutos tras la inyección del trazador pero no más tarde de 45 minutos, ya que el azul dejará de ser visible.

La exéresis del ganglio centinela debe hacerse previo a la tumorectomía vulvar. Si esta ya se hubiera realizado previamente, podría inyectarse el trazador en la cicatriz remanente de la misma manera descrita.

CÁNCER DE OVARIO

Actualmente el número de estudios publicados sobre el uso del ganglio centinela en el cáncer de ovario es pequeño, siendo aún necesario establecer su fiabilidad e indicaciones, por tanto en la guía de 2022 de la NCCN todavía no está recomendado su uso.

PERSPECTIVAS DE FUTURO

Se ha observado que ciertos trazadores son captados de manera diferente en las células tumorales con respecto a las que no lo son, de esta manera se están desarrollando nuevas técnicas para diferenciar los ganglios con afectación maligna de los que no la tienen dependiendo de la intensidad de la fluorescencia o con patrones de 18F-FDG.

Por otra parte, usando la técnica de detección de ganglio centinela se pueden inyectar ciertas sustancias en los mismos para activar las células de la inmunidad contra el tumor, lo cual ayuda a prevenir su propagación y metástasis.

Además, la inyección en los ganglios centinela de anticuerpos radio-quiméricos y de fármacos de quimioterapia dirigida puede maximizar la detección y destrucción de células tumorales minimizando el daño a las células sanas.

Otras aplicaciones en estudio son la ayuda en la reparación del linfedema de miembros inferiores y la asistencia al diagnóstico en cáncer de ovario avanzado.

CONCLUSIONES

La detección del ganglio centinela es viable, útil y con mejores resultados quirúrgicos. En la actualidad está emergiendo como alternativa para estadificación y manejo de pacientes con cáncer de endometrio, cérvix y vulva en estadios iniciales, pudiendo evitar linfadenectomías y sus posibles complicaciones.

ANEXO

Tabla 1.

Characteristic	Blue dyes	ICG	99mTc
Affinity	Nucleic acid	Albumin	CD206 (tilmanocept)
Metabolic process	The kidneys pass urine	The liver excretes	The spleen removes sulfur
Detection equipment	/	Near-infrared camera	Gamma radiation detector
Incidence of allergic reaction	High -1.10%	Low (1/42,000, 0.05%)	Low (1-6/100,000)
Price	Low	Middle	High
Radioactivity	-	-	+
Reducibility	+	-	-
Penetrating	-	+	+++
Peripheral oxygen saturation	Lower	-	-
Skin staining and necrosis	+	-	-

Tabla 2.

Risk Group	Molecular Classification Unknown	Molecular Classification Known ^{4,*}
Low	<ul style="list-style-type: none"> • Stage IA endometrioid + low-grade** + LVSI negative or focal 	<ul style="list-style-type: none"> • Stage I-II POLEmut endometrial carcinoma, no residual disease • Stage IA MMRd/NSMP endometrioid carcinoma + low-grade** + LVSI negative or focal
Intermediate	<ul style="list-style-type: none"> • Stage IB endometrioid + low-grade** + LVSI negative or focal • Stage IA endometrioid + high-grade** + LVSI negative or focal • Stage IA non-endometrioid (serous, clear cell, undifferentiated carcinoma, carcinosarcoma, mixed) without myometrial invasion 	<ul style="list-style-type: none"> • Stage IB MMRd/NSMP endometrioid carcinoma + low-grade** + LVSI negative or focal • Stage IA MMRd/NSMP endometrioid carcinoma + high-grade** + LVSI negative or focal • Stage IA p53abn and/or non-endometrioid (serous, clear cell, undifferentiated carcinoma, carcinosarcoma, mixed) without myometrial invasion
High-intermediate	<ul style="list-style-type: none"> • Stage I endometrioid + substantial LVSI, regardless of grade and depth of invasion • Stage IB endometrioid high-grade**, regardless of LVSI status • Stage II 	<ul style="list-style-type: none"> • Stage I MMRd/NSMP endometrioid carcinoma + substantial LVSI, regardless of grade and depth of invasion • Stage IB MMRd/NSMP endometrioid carcinoma high-grade**, regardless of LVSI status • Stage II MMRd/NSMP endometrioid carcinoma
High	<ul style="list-style-type: none"> • Stage III-IVA with no residual disease • Stage I-IVA non-endometrioid (serous, clear cell, undifferentiated carcinoma, carcinosarcoma, mixed) with myometrial invasion, and with no residual disease 	<ul style="list-style-type: none"> • Stage III-IVA MMRd/NSMP endometrioid carcinoma with no residual disease • Stage I-IVA p53abn endometrial carcinoma with myometrial invasion, with no residual disease • Stage I-IVA NSMP/MMRd serous, undifferentiated carcinoma, carcinosarcoma with myometrial invasion, with no residual disease
Advanced Metastatic	<ul style="list-style-type: none"> • Stage III-IVA with residual disease • Stage IVB 	<ul style="list-style-type: none"> • Stage III-IVA with residual disease of any molecular type • Stage IVB of any molecular type

BIBLIOGRAFÍA

1. Wang T, Xu Y, Shao W, Wang C. Sentinel Lymph Node Mapping: Current Applications and Future Perspectives in Gynecology Malignant Tumors. *Front Med* 2022;9:922585
2. Levy T. Sentinel Lymph Node Mapping and Biopsy in Gynecological Malignancies. *IMAJ* 2018;20:414-15
3. Concin N, Matias-Guiu X, Vergote I et al. ESGO/ESTRO/ESP guidelines for the management of patients with endometrial carcinoma. *Int J Gynecol Cancer* 2021;31:12-39
4. Cohn DE. Endometrial carcinoma: Staging and surgical treatment. Uptodate [Internet]. Septiembre 2022. Disponible en: www.uptodate.com
5. Ferreira H, Vigeras-Smith A, Wattiez A. Application of Indocyanine Green in Gynecology: Review of the Literature. *Surgical Technology International* 2021;34
6. Fowler JM, Backes FJ. Pelvic and paraaortic lymphadenectomy in gynecologic cancers. Uptodate [Internet]. Septiembre 2022. Disponible en: www.uptodate.com
7. Cibula D, Pötter R, Planchamp F et al. The European Society of Gynaecological Oncology / European Society of Radiotherapy and Oncology / European Society of Pathology Guidelines for the Management of Patients with Cervical Cancer. *Int J Gynecol Cancer* 2018;28:641-55
8. Frumovitz M. Invasive cervical cancer: Staging and evaluation of lymph nodes. Uptodate [Internet]. Septiembre 2022. Disponible en: www.uptodate.com
9. Oonk MHM, Planchamp F, Baldwin P et al. European Society of Gynaecological Oncology Guidelines for the Management of Patients With Vulvar Cancer. *Int J Gynecol Cancer* 2017;27(4):832-37
10. Rychlik A, Bidzinski M, Rzepka J, Piatek S. Sentinel lymph node in vulvar cancer. *Chin Clin Oncol* 2021;10(2):19