

112402



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MEXICO**

FACULTAD DE MEDICINA

**DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI
HOSPITAL DE ONCOLOGIA**

**MAPEO LINFATICO Y BIOPSIA DE GANGLIO CENTINELA
EN CANCER DE CAVIDAD ORAL.**

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL GRADO DE:

ESPECIALISTA EN CIRUGIA ONCOLOGICA

P R E S E N T A :

DR. JOEL LUCAS ESTRADA



IMSS

MEXICO, D.F.

2004



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

A Dios...

A mi Esposa e Hijos...

A mis Padres y Hermanos...

A mis Maestros...

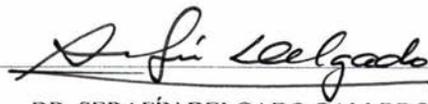
GRACIAS...



DR. JOSE FRANCISCO GALLEGOS HERNANDEZ
ASESOR DE TESIS.
HOSPITAL DE ONCOLOGIA CMN S XXI



DR. PEDRO LUNA PÉREZ
TITULAR DEL CURSO DE ESPECIALIZACIÓN
EN ONCOLOGÍA QUIRÚRGICA.
HOSPITAL DE ONCOLOGIA CMN S XXI



DR. SERAFÍN DELGADO GALLARDO
JEFATURA DE ENSEÑANZA
HOSPITAL DE ONCOLOGÍA CMN S XXI



CENTRO MEDICO NACIONAL
HOSPITAL DE ONCOLOGIA
ENSEÑANZA E INVESTIGACION

INDICE

ANTECEDENTES CIENTIFICOS.....	1
OBJETIVOS.....	7
MATERIALES Y MÉTODO.....	8
RESULTADOS	9
DISCUSIÓN.....	10
CONCLUSIONES.....	13
BIBLIOGRAFÍA.....	14
ANEXOS.....	16
A-1.....	17
A-2.....	18
A-3.....	19
A-4.....	20
A-5.....	21
A-6.....	22
A-7.....	23

ANTECEDENTES CIENTIFICOS

El pronóstico de los pacientes que presentan carcinoma de células escamosas de cabeza y el cuello, está determinado básicamente por la presencia de metástasis ganglionares cervicales.^{1,2}

El tratamiento de los pacientes con metástasis cervicales evidentes en el momento del diagnóstico no está en discusión, son pacientes que requieren disección radical de cuello; sin embargo en aquellos con cuello clínicamente negativo (cN0) el tratamiento es controvertido¹. Cuando existe enfermedad metastásica ganglionar en la evaluación inicial de un paciente, la tasa de supervivencia a 5 años disminuye a menos del 20%². La estadiación clínica ganglionar se hace por palpación del cuello, sin embargo la sensibilidad es 60% y la especificidad 70%; la ausencia de métodos diagnósticos no invasivos precisos para evaluar los ganglios linfáticos, son factores que deben de ser considerados².

El riesgo de metástasis cervicales ocultas en cáncer de vías aerodigestivas superiores (VADS) es en promedio de 20%³, con rango de 6 a 46%¹ y la frecuencia de enfermedad ganglionar micrometastásica es 25%⁵. La mejor forma de saber si existen metástasis ganglionares cervicales ocultas es la disección radical de cuello (DRC), sin duda la tasa de metástasis ocultas en cáncer de VADS en general y de la cavidad oral en particular (>20%) justifica la DRC electiva, al menos supraomohioidea (SOH) cuando el tumor está localizado en cavidad oral.

Los factores de riesgo para metástasis ganglionares en cáncer de cavidad oral son: tumor con diámetro mayor a 2 cm., espesor mayor de 4 mm, sub sitio anatómico de origen (los tumores de lengua y piso de boca tienen mayor linfofilia que los originados en encía y mucosa de carrillo), invasión vascular e infiltración perineural³, en pacientes con las características anteriores el tratamiento electivo del cuello está plenamente justificado.

Existen dos conductas terapéuticas en pacientes con cáncer de cavidad oral cN0; hay quien aboga por la conducta de “esperar y observar”, esto es someter a los pacientes a tratamiento del cuello ante la evidencia de metástasis ganglionares y hay quienes están a favor del tratamiento electivo, ya sea quirúrgico o con radioterapia. Esta conducta se basa en el hecho de que las metástasis ganglionares ocultas no palpables pueden tener extensión extra capsular e invasión vascular y/o perineural⁵, factores que incrementan la tasa de recurrencia regional.

Existen tres conductas a seguir en los pacientes con cuello N0⁴:

- 1) Observación, reservando la disección de cuello terapéutica únicamente para aquellos pacientes que desarrollen durante la vigilancia metástasis cervicales.
- 2) Disección Radical de cuello
- 3) Radioterapia.

Es generalmente aceptado que la radioterapia y la cirugía son igualmente efectivas y que la decisión de utilizar una u otra depende la modalidad de tratamiento utilizado para el tumor primario, sin embargo en pacientes sin metástasis ganglionares el tratamiento electivo no ofrece mejoría en el control ni en la supervivencia³⁻⁶, de tal manera que es importante conocer el estado histológico ganglionar, tratar rutinariamente a los pacientes cN0 probablemente implique sobre-tratar a 40 a 80% que no tienen enfermedad neoplásica cervical.⁵

Los principales argumentos para realizar disección electiva de cuello en cN0 es el conocimiento de los siguientes factores:

- a) Incremento de la recurrencia cervical en los que se ha decidido “esperar y observar”.
- b) Aproximadamente 40% de los pacientes inicialmente cN0 que recurren al cuello lo hacen como cN2 y un tercio de ellos presentan ruptura capsular ganglionar.
- c) Solo 15% a 20% de los pacientes que recurren logran ser sometidos a tratamiento de rescate exitoso.⁷
- d) Alta incidencia de metástasis ocultas encontradas en la evaluación patológica del espécimen quirúrgico cuando se realiza disección de cuello.

Sin embargo cuando rutinariamente se efectúa la disección cervical, la mayoría de los pacientes no tienen metástasis ganglionares, de tal manera que es importante conocer preoperatoriamente cuales son éstos pacientes.

El concepto de ganglio centinela fue descrito por primera vez por el Dr. Ramón Cabañas, urólogo originario de Paraguay quién lo acuñó para definir el ganglio de primer relevo linfático en pacientes con cáncer de pene en 1977; posteriormente Morton en 1992 aplica este concepto en pacientes con melanoma cutáneo y Krag en 1993 reporta la primera serie de pacientes con cáncer de mama sometidas a mapeo linfático⁸.

Recientemente varios estudios han probado que la biopsia del ganglio centinela es un procedimiento efectivo para la detección de la enfermedad oculta en el paciente con cáncer de cavidad oral. Por medio de esta técnica, la etapificación del cuello clínicamente negativo puede realizarse con gran sensibilidad y teóricamente podría evitar la necesidad de realizar la disección electiva de cuello⁹.

El concepto está basado en la progresión ordenada de células tumorales dentro del sistema linfático¹⁰. La metástasis a los ganglios linfáticos no es un evento aleatorio y puede ser determinado identificando el flujo linfático desde el sitio del tumor hasta el drenaje al primer ganglio linfático. En teoría, el ganglio centinela es el primer ganglio que contiene metástasis y su análisis histológico refleja el estado ganglionar regional en más del 98% de los casos⁸⁻¹¹.

La aplicación de la técnica de identificación del ganglio centinela o mapeo linfático es un proceso multidisciplinario el cual involucra al cirujano oncólogo, médico nuclear y patólogo.

El mapeo linfático requiere, al menos, seguir tres pasos estándares para su correcta realización: linfogammagrafía preoperatorio, identificación transoperatoria con técnica combinada (colorante y radiocoloide) y análisis histológico.

Linfogammagrafía:

El día previo a la cirugía, el paciente es inyectado con 3mCi de coloide de Renio o Nanocoloide marcado con Tc99 peritumoralmente y se realizan imágenes dinámicas y estáticas del flujo linfático hacia los ganglios cervicales dichas imágenes son obtenidas a intervalos de 1 hora y 2 horas en planos antero-posterior y laterales hasta la identificación de todos los ganglios centinela en el cuello. Estas áreas son marcadas en la piel del paciente con tinta indeleble para facilitar la disección ganglionar en el quirófano. Finalmente una imagen de la linfogammagrafía es obtenida para referencia al momento de la cirugía. Anexo 5.

Cirugía

En quirófano, con el paciente preparado y bajo anestesia general, se inyectan 2 cc de colorante azul patente V ^{Lab. Guerbet. Aulnay sous bois} en el mismo sitio que el radio coloide.

El azul patente V (2.5% en solución acuosa contiene 0.6 % de cloruro de sodio y 0.05% de fosfato de hidrogeno di sódico) y el azul de isoflurano (linfazurin 1%), utilizado en los Estados Unidos, penetran rápidamente en el sistema linfático con mínima difusión en los tejidos periféricos. Se realiza la incisión en piel de cuello, se diseccionan los colgajos por debajo del músculo platisma, y se identifica el conducto linfático aferente (teñido de azul) el cual se disecciona hasta identificar el ganglio teñido del mismo color; con la sonda gamma (Neoprobe 2000™) se verifica que el ganglio teñido sea además radiactivo y se escinde. Deberá anotarse la localización del ganglio, el color y radiactividad.

Patología

La experiencia en la evaluación patológica del ganglio centinela en cáncer de cabeza y cuello aún es escasa, por lo tanto no hay una técnica estandarizada. Sin embargo, la experiencia obtenida en otras neoplasias (melanoma y mama principalmente) ha sido útil para el estudio del ganglio centinela en cáncer de VADS.

La técnica de Glasgow consiste en fijar al ganglio centinela con una solución neutra amortiguadora de formalina al 10%, y después de fijarlos son seccionados en dos a través del hilo cuando este es visible, o a través del eje mayor del ganglio. Si el espesor de los cortes es mayor de 2.5 mm, estos son arreglados para hacer bloques de 2.5 mm de espesor. Todos se evalúan de rutina con tinciones con hematoxilina y eosina si estos son negativos todos los bloques son seccionados de forma seriada para hacer 6 cortes exactos a intervalos de 150 micras. La sección 3 de cada nivel es teñida y examinada con hematoxilina y eosina. Si el cuello continua negativo, la sección 2 de cada nivel es examinada con

anticuerpos cito queratina AE1/3. Las áreas positivas inmunohistoquímicamente son comparadas con las secciones seriadas correspondientes teñidas con hematoxilina y eosina para confirmar que las zonas positivas representan células tumorales viables¹².

La mayoría de los estudios considera que el estado del ganglio centinela es un fiel indicador del estado ganglionar local y que si éste se encuentra libre de tumor ningún procedimiento electivo de cuello deberá ser realizado. Así mismo deberá evaluarse realizando múltiples cortes seriados y analizados con tinciones histológicas de rutina y con inmunohistoquímica y si se encuentran células tumorales viables deberá realizarse al paciente disección de cuello y cualquier otro tratamiento adyuvante de acuerdo a los protocolos estándar de tratamiento¹³.

OBJETIVO

- a) Conocer si existe un ganglio centinela en pacientes con cáncer de la cavidad oral.
- b) Conocer el índice de éxito en la detección del ganglio centinela en cáncer de cavidad oral.
- c) Evaluar el valor predictivo del ganglio centinela para diagnosticar enfermedad ganglionar metastásica.

En el Servicio de Tumores de cabeza y Cuello del Hospital de Oncología de Centro Médico Nacional S XXI, se decidió realizar un estudio el cual incluye a 25 pacientes con cáncer de la cavidad oral sin ganglios cervicales palpables en el momento del diagnóstico.

Todos los pacientes que se incluyeron se etapificaron en EC I y II, N0 de acuerdo a la clasificación TNM del AJCC y UICC 2002.

Material y Métodos.

Se estudiaron 25 pacientes con cáncer de la cavidad oral estaticados como T1 y T2, N0 de acuerdo a la clasificación TNM del AJCC y UICC 2002.

Un día antes de la cirugía a todos los pacientes se les inyectó 3 mCi de coloide de Renio peritumoral. Los pacientes presentaron grosores tumorales mayores a 4mm, 23 localizados en la lengua y 2 en la encía.

A todos se les realizó linfogammagrafía preoperatoria y se marcó en la piel el sitio de drenaje cervical, 20 minutos antes de la cirugía, se inyectó un mililitro de azul patente V (Laboratoire Guerbet, Aulney- Sous- Bois, France) intramuscularmente o submucosamente en los pacientes con tumores de la encía en forma peritumoral.

Una sonda gama Neoprobe 2000TM fue utilizada para identificar los sitios de radiactividad durante la cirugía.

Todos los ganglios azules y calientes fueron considerados ganglios centinelas y fueron estudiados en cortes congelados. Debido a que el mapeo linfático no es considerado aún el tratamiento estándar y se trata de un estudio en fase de validación a todos los pacientes se les realizó disección supra omohioidea. Se calculó el índice de falsos negativos dividiendo los falsos negativos entre la sumatoria de los falsos negativos + verdaderos positivos.

Se definió sensibilidad como el producto de la división de los verdaderos positivos entre la sumatoria de falsos negativos y verdaderos positivos.

Resultados

La linfogamagrafía mostró al menos un ganglio centinela en 24 de 25 pacientes. En un paciente no hubo migración.

En 2 pacientes el ganglio centinela fue identificado en el nivel IV (8 %). Anexo 1. Durante la cirugía al menos un ganglio centinela fue identificado en todos los pacientes con una tasa de éxito de 100 %. 36 Ganglios centinelas fueron identificados con una media de 1.4 ganglios por paciente; de éstos, 30 de 36 ganglios fueron azules y radiactivos (83%), 10 de 25 pacientes (40 %) presentaron metástasis ganglionares (anexo 2), en 3 el GC fue negativo a metástasis y se encontraron metástasis ganglionares en el producto de disección de cuello (falsos negativos), el índice de falsos negativos es de 30%.

Discusión

Históricamente se ha considerado que el drenaje linfático del área de la cabeza y cuello es complejo y no existía una forma de predecirlo, la decisión de tratamiento de las áreas ganglionares del cuello dependía de la localización del tumor, de la etapa y de la anatomía de la región problema.

El concepto de ganglio centinela ha venido a revolucionar la cirugía oncológica ganglionar debido a que se ha podido establecer que el drenaje linfático sigue una ruta predecible no anatómicamente sino por estudios de imagen, comprueba además la teoría Halstediana de la diseminación tumoral secuencial y nos permite identificar un primer relevo ganglionar que pronostica el estado histológico de los demás ganglios sin necesidad de efectuar la disección ganglionar.

Se han hecho distintas definiciones sobre el ganglio centinela la primera y mas adecuada corresponde a Morton , quien lo define como “ el primer ganglio linfático en la ruta de drenaje que recibe la linfa de la zona problema”. Otros lo han definido como el ganglio más cercano al tumor, aunque esto no es cierto porque ganglios más alejados del tumor pueden recibir la linfa antes que los mas cercanos si no existe entre estos y el tumor drenaje directo.

Otros han definido al ganglio centinela como el primer ganglio que se hace visible en la linfogamagrafía preoperatoria, concepto que es parcialmente cierto, porque en ocasiones existe más de un ganglio centinela con conductos linfáticos aferentes diferentes, alguno de ellos difunde el colorante y/o el coloide en forma más rápida manifestándose primero, aunque esto no implica que los que captan después no sean ganglios centinelas.

La repercusión de aceptar este concepto como verdadero es que se subetapificarían a algunos pacientes. También se ha considerado al ganglio centinela como el ganglio más radioactivo en la gammagrafía preoperatoria, aunque aquí hay que considerar que el ganglio más cercano a la gammacámara aparecerá más radiactivo aunque tenga menor cantidad de radiocoloide que uno más alejado con drenaje directo del sitio del tumor¹⁴.

El concepto de ganglio centinela tiene dos principios básicos: la existencia de un drenaje linfático ordenado y predecible y la existencia y funcionamiento como filtro de las células tumorales de un primer relevo ganglionar¹⁴. La presencia de un ganglio centinela negativo a metástasis permitiría, en teoría, estadificar con seguridad a los pacientes sin necesidad de efectuar disección supraomohioidea; por otro lado, las metástasis en el ganglio centinela identificarían a los pacientes candidatos a disección supraomohioidea.

Actualmente es aceptado que el tratamiento estándar de los pacientes con cáncer de la cavidad oral sin ganglios palpables es la disección electiva de cuello; sin embargo el realizar este procedimiento en todos los pacientes es sobretratar hasta un 80% de pacientes que nunca desarrollarán enfermedad ganglionar metastásica³, esto aunado a la morbilidad que el procedimiento conlleva y aún más que hasta el momento no se ha demostrado un beneficio real en la supervivencia de los pacientes a los cuales se les realiza disección electiva de cuello de forma profiláctica frente a aquellos a los cuales se les realiza con finalidad terapéutica³⁻⁶.

En los pacientes con cáncer de la cavidad oral, el conocimiento del estado ganglionar es necesario para poder etapificar a un paciente y en consecuencia conocer el pronóstico y establecer la conducta terapéutica a seguir.

De forma tradicional se considera la disección electiva de cuello como el tratamiento estándar, sin embargo éste concepto está actualmente en vías de ser validado dado los resultados obtenidos con la técnica de mapeo linfático. La mayoría de los autores considera que la mejor técnica para identificar al ganglio centinela es la combinada, es decir, la que utiliza el colorante y radiocoloide, las ventajas son que el índice de éxito es mayor, tiene menor tasa de falsos negativos, y permite identificar sitios de drenaje linfático alterno, además de que es más segura¹⁴.

Las desventajas son de que el hecho de utilizar un radiofármaco implica el disponer de una sonda gamma para uso transoperatorio con la cual no todos los centros hospitalarios cuentan.

Conclusiones.

Estos resultados nos permiten asegurar que el mapeo linfático y la biopsia del ganglio centinela en cáncer de cavidad oral, es una técnica segura con un alto índice de detección.

La forma más confiable de detección del ganglio centinela es con técnica combinada, es decir con asociación de inyección de colorante y de radiocoloide. En el presente estudio, la tasa de detección del ganglio utilizando el radiocoloide fue del 100%.

La linfogamagrafia preoperatoria permite:

1. Conocer el primer relevo ganglionar en riesgo de contener metastasis ocultas.
2. Identificar sitios de drenaje no esperado, es decir, fuera de la región supraomohioidea en cáncer de la cavidad oral. En el presente estudio el porcentaje de drenaje no esperado fue de 8 %. Anexo 2.
3. Etapificar satisfactoriamente a los pacientes con cáncer de la cavidad oral.

Esto sugiere que en pacientes con cáncer de cavidad oral en etapa clínica T1, T2, N0 es posible evitar el realizar disección supraomohioidea con la alternativa de realizar mapeo linfático con biopsia de ganglio centinela lo que permitiría conocer el estado ganglionar sin la morbilidad de realizar disección supraomohioidea

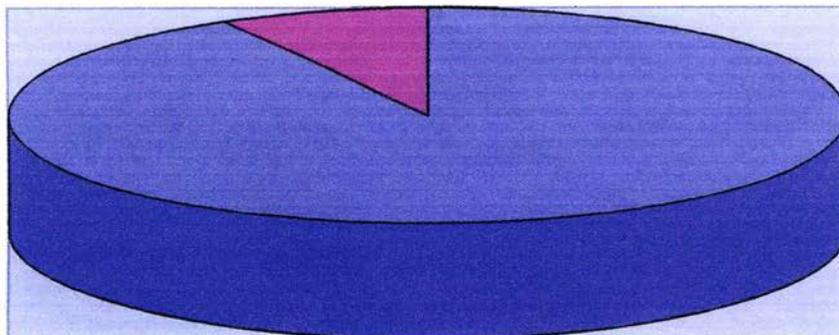
BIBLIOGRAFIA

1. Werner JA, Dunne AA, Ramaswamy A, y cols. Number and location of radiolabeled, intraoperative identified sentinel nodes in 48 head and neck cancer patients with clinically staged N0 and N1 neck. *Eur. Arch. Otorhinolaryngol.* 2002;259: 91-96.
2. Dias LF, Kligerman J, Matos de Sa G, y cols. Elective neck dissection versus observation in stage I squamous cell carcinomas of the tongue and floor of the mouth. *Otolaryngology head and neck surgery.* 2001; 126: 23-29.
3. Nieuwenhuis EJC, Castelijns JA, Pijpers R y cols. Wait and see policy for the N0 neck in early stage oral and oropharyngeal squamous cell carcinoma using ultrasonography guided cytology: is there a role for identification of the sentinel node? *Head Neck.* 2002; 24:282-9.
4. O'Brien CJ, Traynor SJ, McNeil E, y cols. The use of clinical criteria alone in the management of the clinically negative neck among patients with squamous cell carcinoma of the oral cavity and oropharynx. *Arch otolaryngol head and neck surg.* 2000;126:360-364.
5. Gallegos Hernandez JF, Cortés Arroyo H, Reséndiz Colosía JA, y cols. Factores pronóstico en cáncer de orofaringe. *Cir Ciruj* 2003; 71:275- 278.
6. Civantos FJ, Gómez C, Duque C, y cols. Sentinel node biopsy in oral cavity cancer: correlation with PET scan and immunohistochemistry. *Head Neck.* 2003; 25:1-9.
7. Carvalho AL, Kowalsky LP, Leal BJA, y cols. Ipsilateral neck cancer recurrences after elective supraomohyoid neck dissection. *Arch. Otolaryngol Head and Neck Surg.* 2000;126:410-412.

8. Gallegos Hernandez JF y Chávez García M. Utilidad del mapeo linfático con inyección subareolar de colorante azul patente en la estadificación del cáncer de mama. *Rev Invest Clin* 2003; 55: 407- 411.
9. Stoeckli SJ, Steinert H, Pfaltz M y cols. Is there a role for positron emission tomography with 18f-fluorodeoxyglucose in the initial staging of nodal negative oral and oropharyngeal squamous cell carcinoma. *Head Neck*. 2002;24:345-9.
10. Gallegos Hernandez JF, Melhado Orellana A. Cómo efectuar el mapeo linfático en el cáncer de mama. Técnica, indicaciones y controversias. *Cir Ciruj* 2002;70:86-92.
11. Muller MG, Borgenstein PJ, Pijpers R y cols. Reliability of the sentinel node procedure in melanoma patients : analysis of failure after long term follow up. *Ann Surg Oncol* 2000; 7:461-468.
12. Von Buchwald C, Bilde A, Shoaib T y cols. Sentinel node biopsy: the technique and the feasibility in head an neck cancer. *ORL* 2002; 64: 268-274.
13. Shoaib T, Soutar DS, Mac Donald D y cols. The accuracy of head and neck carcinoma sentinel lymph node biopsy in the clinically N0 neck. *Cancer*. 2001; 91:2077-83.
14. Gallegos Hernandez JF, Aranda Soto M, García R y cols. Linfadenectomía radioguiada del ganglio centinela en cáncer de mama. *Cir. Ciruj*.2002;70:339-45.
15. Ross GL, Soutar DS, Mac Donald DG y cols. Improved staging of cervical metastases in clinically node-negative patients with head and neck squamous cell carcinon. *Ann Surg Oncol*. 2004;11:213-8.

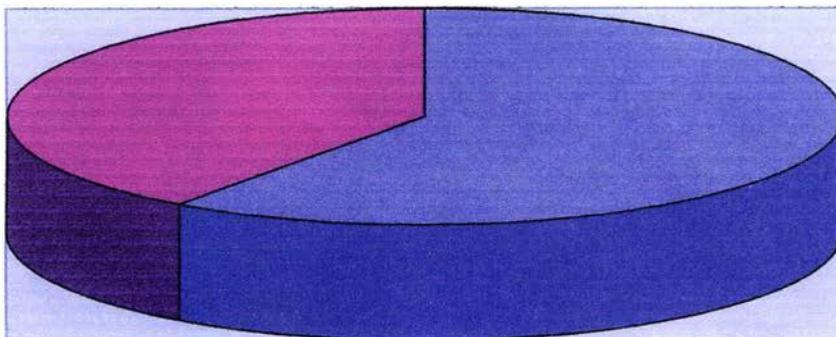
ANEXOS

PORCENTAJE DE LOCALIZACION DEL GANGLIO CENTINELA



23 (92 %) SUPRAOMOHIOIDEA
2 (8 %) NIVEL IV

PORCENTAJE DE PACIENTES CON METASTASIS GANGLIONARES



■ SIN METS ■ CON METS □ □

10 PACIENTES (40 %) CON METASTASIS
15 PACIENTES (60 %) SIN METASTASIS

PORCENTAJE DE LOCALIZACIÓN DEL GANGLIO CENTINELA



Paciente femenino de 56 años con cáncer epidermoide de lengua T2 N0 M0

**ESTA TESIS NO SALE
DE LA BIBLIOTECA**



**Inyección peritumoral de radiocoloide para obtener la imagen de linfogramagrafia.
Este procedimiento se realiza un día previo a la cirugía.**

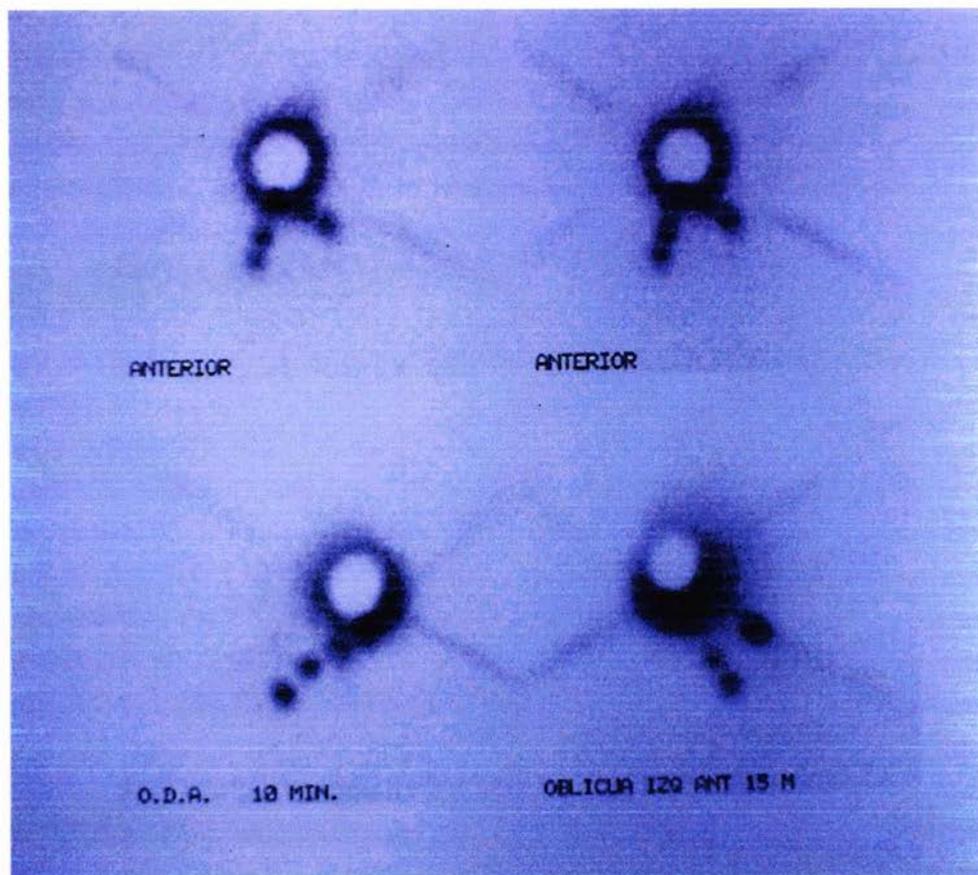


Imagen de Linfogramagrafía preoperatoria en donde se aprecian tres sitios de captación de radiocoloide en cuello derecho y una zona de captación en cuello izquierdo.



Fotografía en la cual se muestra las marcas en la piel de los tres sitios de captación de radiocoloide. Además se observa también la planeación de la incisión quirúrgica.



Fotografía en la cual se aprecia ganglio centinela marcado con azul patente en nivel II.