

11235



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MEXICO

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
DELEGACION 3 SUROESTE DEL D.F.
CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI
UMAE HOSPITAL DE ONCOLOGIA

"VALOR DIAGNOSTICO DEL GANGLIO CENTINELA EN
CANCER DE MAMA EN ESTADIO I Y II"

T E S I S

PARA OBTENER EL TITULO DE:

ESPECIALIDAD EN ONCOLOGIA QUIRURGICA

P R E S E N T A :

DR. FLORES DIAZ LUIS ALBERT

DEPARTAMENTO DE TUMORES DE MAMA DEL
HOSPITAL DE ONCOLOGIA CENTRO MEDICO NACIONAL
SIGLO XXI



IMSS

MEXICO, D. F.

2005

m 341661



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

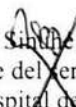
Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

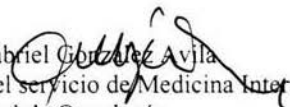
El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición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

VALOR DIAGNÓSTICO DEL GANGLIO CENTINELA EN ESTADIOS TEMPRANOS EN CÁNCER DE MAMA

AUTOR: FLORES DIAZ LUIS ALBERT
Residente de Oncología Quirúrgica
Hospital de Oncología
Centro Médico Nacional Siglo XXI

ASESORES


Dr. Simón Barroso Bravo
Jefe del servicio de Tumores de Mama
Hospital de Oncología
Centro Médico Nacional Siglo XXI


Dr. Gabriel González Avila
Jefe del servicio de Medicina Interna
Hospital de Oncología
Centro Médico Nacional Siglo XXI.



SUBDIVISIÓN DE ESPECIALIZACIÓN
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
FACULTAD DE MEDICINA
U.N.A.M.



CENTRO MÉDICO NACIONAL
HOSPITAL DE ONCOLOGÍA
ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN

ÍNDICE

Antecedentes Científicos.....	4
Justificación.....	11
Planteamiento del Problema.....	12
Hipótesis.....	13
Objetivo.....	14
Materiales y Métodos.....	15
Universo de Trabajo.....	16
Criterios de Inclusión.....	17
Criterios de Exclusión.....	17
Discusión.....	18
Conclusiones.....	20
Referencias.....	21

Resumen

Antecedentes

El cáncer de mama es la neoplasia más frecuente y la segunda causa de muerte por cáncer en mujeres. En estadios tempranos con EC 1 y 2 con ganglios clínicamente negativos el tratamiento estándar es la Disección Radical de Axila y en las últimas décadas se ha propuesto el ML con BGC el cual refleja el estado ganglionar en el 95% de los casos.

Objetivos

El ML BGC busca la predicción ganglionar de la axila para evitar la disección axilar y con ello disminuir las morbilidades de esta sin repercutir en el control locoregional ni en la sobrevida global.

Se busca obtener una precisión en el hallazgo del GC de más del 90% y con un índice de falsos negativos menor al 5% de los casos

La validación permitiría conocer cual es el número de casos por cirujano para alcanzar la precisión en la curva de aprendizaje

Ubicación

En el servicio de Tumores de Mama del Hospital de Oncología del CMN, del 1º de Marzo del 2002 al 28 de febrero del 2004.

Sujetos

Se incluyeron mujeres con cáncer de mama y ganglios clínicamente negativos (N0), sin tratamiento previo, sin biopsias previas. Todos los casos fueron sometidos a mapeo linfático y linfadenectomía del ganglio(s) centinela

con azul patente o técnica doble azul y sonda gamma y se realizó la disección axilar en todos los casos.

Mediciones especiales y Resultados

Se revisaron 60 casos, con edad promedio de 55 años (37-86)

Se encontró el GC en 54 (89%) de los casos.

El tamaño promedio del tumor primario fue de 2.3 cm (0.2-10), con etapas EC I :(6/11%), EC IIA :(42/78%), EC IIB: (6/11%)

El GC fue buscado con técnica de colorante y sonda gama en 16 casos (30%) Fue hallado en el nivel I axilar en 51/54 casos (93%)

El número total de GC hallados fue de 73 para un promedio de 15 ganglios por disección axilar.

Hubo 20/54 (37%) casos con ganglios positivos y 7/54 (12%) en los que el GC resulto falso negativo

Tabla de FALSOS NEGATIVOS

		DRA		Totales
		+	-	
G C	+	20	0	20
	-	7	27	34
Total		27	27	54

Antecedentes Científicos

El cáncer de mama es la neoplasia más frecuente diagnosticada y la segunda causa de muerte por cáncer, por lo que se han implementado métodos diagnósticos y terapéuticos, siendo uno de los de mayor aceptación el Mapeo Linfático con Biopsia del Ganglio Centinela (ML + BGC)

El concepto del Ganglio Centinela (GC) descrito por primera vez por el Dr. Ramón Cabañas en pacientes con cáncer de pene en 1977,^{1,2} Morton en 1992 lo aplicó en pacientes con melanoma cutáneo³ y Krag en 1993 en cáncer de mama.⁴

Giuliano en 1994 reportó pacientes con marcaje linfático del GC utilizando colorante únicamente.⁵ El concepto del GC ha revolucionado en el aspecto quirúrgico con gran aceptación en su práctica clínica y quirúrgica siendo la mayor experiencia en Melanoma Maligno.⁶ En el ML + BGC hay dos principios Halstedianos, el primero menciona la existencia de un drenaje

predecible y ordenado en la glándula mamaria y el segundo en la presencia de un ganglio que funciona como filtro de las células tumorales.⁶⁻⁷

El GC se define como “El primer ganglio o ganglios en los cuales el drenaje linfático y la metástasis del cáncer de mama ocurre”. El cual es usualmente en el grupo central del nivel I aunque también puede ser encontrado en nivel II y III.⁸⁻¹⁰ El GC refleja el estado ganglionar regional en mas del 95% de los casos.¹¹

El propósito del ML es evitar la morbilidad de la linfadenectomía axilar y el de identificar a los pacientes que se beneficiaran con una disección de axila en pacientes con cáncer de mama cN0.¹²

El riesgo en estadios tempranos de presentar ganglios linfáticos axilares positivos a metástasis es del 15-30% en la axila ipsilateral por lo cual el tratamiento estándar electivo es la disección radical de axila para la búsqueda de metástasis ocultas lo cual traduce que se efectúa un sobre tratamiento con cirugía no necesaria en un 70 a 85% de los pacientes quienes van a ser reportados con ganglios linfáticos negativos con el tratamiento electivo, siendo que el porcentaje de complicaciones de la disección radical varia de un 40 al 70%.¹³⁻¹⁴ Los T1 y T2 tienen un 5 al 40% de posibilidades de obtener metástasis axilares.¹⁵ Para la identificación del GC se requiere un proceso

multidisciplinario que incluye al cirujano oncólogo, un médico nuclear y un patólogo con experiencia para su correcta precisión en el hallazgo.¹⁶ Antes de abandonar la DRA y adoptar al GC se debe validar el método que consiste en realizar el ML BGC más el vaciamiento axilar, la validación permitiría rebasar una curva de aprendizaje que al final definiría en el cirujano el hallazgo del ganglio centinela en más del 90% con falsos negativos menores del 5%, al médico nuclear el tamaño de la partícula del radioisótopo y el tiempo ideal de la linfocentellografía preoperatoria así como la identificación del drenaje extra-axilar y al patólogo el uso de la impronta transoperatoria para definir si el GC es positivo o negativo.¹⁸

PROCEDIMIENTOS

Las primeras técnicas con isosulfan con azul patente en los E.U.A y el tecnecio combinado con albúmina y azul patente en Europa.¹⁹ La técnica intra dérmica puede incrementar y facilitar la identificación del ganglio centinela por la rica red linfática de la piel de la mama y la menor dispersión que se presenta si se aplica vía peritumoral²⁰

El método actual más aceptado por su alto índice de precisión en la identificación del ganglio centinela por arriba del 98% es la combinación de

la linfogammagrafía y colorante azul patente. Con el uso de colorantes se han reportado diversas reacciones adversas entre un 0.5 y 15%.

Linfogammagrafía

La técnica con la linfocentellografía consiste en la inyección de 3mCi de nanocoloide marcado con Tc99 en un volumen de 2ml el día previo a la cirugía en el departamento de medicina nuclear, la aplicación se administra con una inyección intradérmica perilesional o alrededor la cicatriz quirúrgica del colide de Renio marcado con Tc 99 tomándose imágenes dinámicas y estáticas del flujo linfático hacia los ganglios cervicales en proyección anterior y lateral durante 10 minutos, a los 5 y 60 min. Se procede a identificar el sitio de él o los GC anotando el sitio donde migro y el número de GC. Estas áreas son marcadas en la piel con punta indeleble para facilitar la disección ganglionar en el quirófano.

El sulfuro de coloide Tc99 es el radio fármaco más utilizado en los E.U.A, el nanocoloide Tc 99 es el más utilizado en Europa.²¹

Colorante con Azul

En el quirófano con el paciente bajo anestesia general se inyectan 2 cc de coloide azul patente V (lab. Guerbet Aulnav sous bois France) con técnica

de aplicación intradérmica subareolar distribuyendo el colorante en forma uniforme y dirigida hacia los cuadrantes externos de la mama donde se encuentra el tumor primario 10 a 20 min. antes de la cirugía y se procede a buscar el ganglio axilar sobre la línea axilar anterior tomando como referencia el borde externo del pectoral mayor en su tercio inferior identificándose los vasos linfáticos aferentes siguiendo su trayecto hasta localizar él o los GC en la región los cuales esta teñidos de azul

El azul patente V (25% en solución acuosa, contiene 0-6% de cloruro de sodio y 0.05% de fosfato de hidrógeno di sódico) y el azul isosulfan (linphazurin 1%) es el de mayor uso en E.U.A

Cirugía

Una vez con el paciente anestesiado y habiendo aplicado el colorante azul se procede a realizar la incisión a nivel axilar disecándose los colgajos hacia la cadena linfática generalmente en los niveles ganglionares I y II se localizan los vasos aferentes hasta localizar él o los ganglios centinelas así como la realización de cx radio ⁱⁱguiada a través de la sonda gama (C-Trak MR) escindiéndose el o los ganglios centinelas detectados en 1 o las dos técnicas además de poderse valer de la palpación de alguna adenopatía

sospechosa aun cuando no haya sido detectada por ninguna de las dos técnicas.^{23 24}

Existen controversias concernientes a las “sub –micro metástasis” detectadas solamente por inmunohistoquímica y otros detalles del procedimiento las cuales no han demostrado repercusión clínica ni en el tratamiento.²⁵

Se llevo a cabo una Conferencia del Consenso Internacional realizado en Filadelfia en abril del 2001 donde se concluyó que las biopsias del GC extra-axilar en la estadificación del cáncer de mama no han comprobado beneficio y si aumento de riesgo en el procedimiento quirúrgico, aunque en algunos estudios sugieren que del 4-10% de los pacientes podrían tener involucro de los ganglios de la mamaria interna sin involucro de la axila.²⁶

La detección de micro metástasis en el ganglio centinela menor de 2.0 mm no representan un efecto adverso pronostico.

PATOLOGÍA

El colegio de Patólogos Americanos recomienda que el GC sea seccionado a 2 mm, con lo cual podrían identificar las metástasis ganglionares mayores de 2.0mm. ²⁷

La técnica con inmuno-histoquímica utilizando anticuerpos para citoqueratinas y la reacción de la cadena de polimerasa en el consenso actual no apoya la practica generalizada de esta técnica y solamente deberían ser analizados con el método de Hematoxilina y Eosina de forma rutinaria. ²⁸

JUSTIFICACIÓN

Antes de abandonar la Disección Radical de Axila (DRA) y adoptar al GC se deberá validar el método que consiste en realizar el ML + BGC mas el vaciamiento axilar, la validación permitiría rebasar la curva de aprendizaje que al final definiría en el cirujano el hallazgo del GC en más del 90% con falsos negativos menores del 5%.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

¿El valor diagnóstico del GC evitaría las morbilidades presentadas por la DRA el cual es el tratamiento de elección actual en pacientes con Cáncer de Mama en estadios tempranos con ganglios clínicamente negativos cN0 sin repercutir en el control loco-regional ni en la supervivencia en general

HIPÓTESIS

Si la validación del GC en cáncer de Mama con estadios tempranos y ganglios clínicamente negativos predice en mas del 90% y con falsos negativos de menos del 5% el estado ganglionar regional axilar ipsilateral entonces podría evitarse la DRA

OBJETIVOS

Generales:

El ML + BGC busca la predicción ganglionar axilar para evitar la disección axilar estándar

Secundarios:

Obtener una precisión en el hallazgo del GC de más del 90% de los casos

Obtener un índice de falsos negativos menor al 5% de los casos

El número de casos por cirujano para alcanzar la precisión en la curva de aprendizaje

La posibilidad del drenaje extra axilar detectada con linfogammagrafía

PROGRAMA DE TRABAJO

Diseño:

El presente es un estudio

- Transversal
- Se puede enmarcar en los estudios de diagnóstico (Evaluación de la seguridad de una prueba)

Universo de Estudio

El presente estudio se llevó a cabo en el servicio de Tumores de Mama del Hospital de Oncología del CMN SXXI del primero de marzo del 2002 al 28 de febrero del 2004. Se incluyeron mujeres con Cáncer de Mama T1-T2 y ganglios clínicamente negativos.

A todas las pacientes se les realizó ML BGC y disección axilar de axila ipsilateral.

Criterios de Inclusión:

- 1.- Mujeres con Ca de Mama con corroboración histológica
- 2.- En estadios clínicos I y II; T1-T2, N0, M0 de la AJCC
- 3.- Tumores menores de 5 cm

Criterios de Exclusión

- 1.- Información incompleta en expediente clínico
- 2.- Que no hayan encontrado en Ganglio Centinela
- 3.- Que no hayan recibido tratamiento previo con Quimioterapia, Radioterapia u Hormonoterapia.
- 4.- Sin cirugía previa en la mama con cicatriz mayor de 6 cm.

Discusión:

El presente estudio considera que siendo el Cáncer de Mama la neoplasia más frecuente en mujeres y la segunda causa de mortalidad por neoplasias malignas, la detección de esta innovadora técnica de diagnóstico permitiría modificar el tratamiento considerado actualmente como estándar a nivel mundial.

El impacto en la detección del GC en estadios tempranos influiría en la disminución de la morbilidad que se considera de entre un 30 al 40% de la disección radical de axila en las mujeres evitando el sobre tratamiento del 70 – 85% por ello la validación del método en el servicio de Tumores de Mama del hospital, durante el estudio se encontraron algunas desventajas como fue el no contar en todos los casos con la sonda gama en el 70% de los casos y solo haber empleado el azul patente como método único en la detección en el 70% de los casos.

Durante el estudio se contó con la participación del personal quirúrgico, de patología, de medicina nuclear con interacción estrecha para la realización del procedimiento en pro de los mejores resultados, los cuales se mostraron beneficios en ésta primera etapa de exploración de esta nueva técnica con Ganglio Centinela, aún cuando no se lograron los objetivos principales con mayor índice de falsos negativos y disminución del hallazgo del GC en comparación con la literatura mundial, si se crearon bases para continuar el estudio con mayor número de casos para lograr en un futuro los objetivos planeados como servicio y de forma particular como médicos dedicados a la atención de mujeres que tengan esta neoplasia de importancia significativa a nivel mundial.

Conclusión

* Los resultados del estudio son congruentes con lo reportado en la literatura

- El grupo de Tumores de mama esta en el límite de posibilidad de hallazgo del GC (89%)
- Es aún elevado el índice de falsos-negativos (10%)
- Se requiere mayor número de pacientes para alcanzar la meta de tener por cirujano más de 20 procedimientos con hallazgo de GC por arriba del 90% y con falsos negativos menores al 5%
- Aun no se puede validar al ML BGC como método diagnóstico seguro antes de abandonar la disección radical de axila estándar

REFERENCIAS

- ¹ Cabañas RM Tesis: Valoración quirúrgica de la lindoadenografía. Asunción, Paraguay, Facultad de Ciencias Médicas. 1969.
- ² Cabañas RM. An approach for the treatment of the penile carcinoma. *Cancer* 1977; 39:456-66.
- ³ Morton DL, Wen DR, Wong JH, Economou JS , Cagle LA et al. Technical details of intraoperative lymphatic mapping for early stage melanoma. *Arch Surg* 1992; 127:392-99
- ⁴ Krag DN, Weaver JC, Alex JT. Surgical resection and radiolocalization of the sentinel lymph node in breast cancer using a gamma probe. *Surg Oncol* 1993; 2:335-339.
- ⁵ Giuliano AE, Kirgan DM, Guenther JM, et al. Lymphatic mapping and sentinel lymphadenectomy for breast cancer. *Ann Surg* 220:391, 1994.
- ⁶ Derossis AM, Fey J, Young H, Yeh SD, Heerdt AS, et al. A trend analysis of the relative value of blue dye and isotope localization in 2,000 consecutive cases of sentinel node biopsy for breast cancer. *J Am Coll Surg* 2001; 193(5): 473-478.
- ⁶ Hsueh EC, Hansen N, Giuliano AE. Intraoperative lymphatic mapping and sentinel lymph node dissection in breast cancer. *CA Cancer J Clin* 2000; 50:579.
- ⁷ Burgnstein PS, Meijer S, Pipers RJ, Van Diest PJ, et al. Functional lymphatic anatomy for sentinel node biopsy in breast cancer. Echoes from the past periareolar blue method. *Ann Surg* 2000; 232: 81-89.

⁸ Schwartz GF, Giuliano AE, Veronesi U. Proceeding of the Consensus Conference on the role of sentinel lymph node biopsy in carcinoma of the breast, April 19-22, 2001, Philadelphia, Pennsylvania. *Cancer* 13, 2002; 2542-2553.

⁹ Gallegos Hernández JF, Melhado Orellana A. Como efectuar el mapeo linfático en el cáncer de mama. *Técnica, indicaciones y controversias. Cir Ciruj* 2002;70:86-92.

¹⁰ Gallegos Hernández 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.

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 Veronesi U, Galimberti V, Zurrada S, Veronesi D y cols. Sentinel lymph node biopsy as an indicator for axillary dissection in early breast cancer. *Eur J Cancer* 2001; 37: 454-458.

¹³ Ivens D, Hoe AL, Podd TJ, Hamilton CR, Taylor I y cols. Assessment of morbidity from complete axillary dissection. *Br J Cancer* 1992; 66: 136.

¹⁴ Bland KI, Scott-Conner CE, Menck H, y cols. Axillary dissection in breast-conserving surgery for stage I and II breast cancer: a national cancer database study of patterns of omission and implications for survival. *J Am Coll Surg* 1999; 18: 149-156.

¹⁵ Estourgie SH, Nieweg OE, Valdes Olmos RA y cols. Lymphatic drainage patterns from the breast. *Ann Surg* 2004; 239-2.

¹⁶ Uren RF, Hownan-Giles R, and Renwick SB. Lymphatic mapping of the breast: locating the sentinel lymph nodes. *World J Surg* 2001; 25: 789-793.

¹⁶ Ross MI. Sentinel node dissection in early-stage breast cancer: ongoing prospective randomized trials in the USA. *Ann Surg Oncol* 2001; (9 suppl): 77S-81S,

¹⁷ Krag DN, Julian TB, Harlow SP, Weaver DL, Ashikaga T, Bryant J y cols NSABP-32: Phase III, randomized trial comparing axillary resection with sentinel lymph node dissection: A description of the trial. *Ann Surg Oncol* 2004; 11(3): 208S-210S.

- ¹⁸ Motomura K, Komoike Y, Nagumo S, y cols. Sentinel node biopsy to avoid axillary lymph node dissection in breast cancer. *Breat Cancer* 2002; 9(4): 337-43.
- ¹⁹ De Gicco C, Cremonesi M, Luimi A, et al. Lymphoscintigraphy and radioguided biopsy of the sentinel axillary node in breast cancer. *J Nucl Med* 1998; 39: 2080-2084.
- ²⁰ Giuliano AE, Kirgan DM, Guenther JM, et al. Lymphatic mapping and sentinel lymphadenectomy for breast cancer. *Ann Surg* 1994; 220: 391-401.
- ²¹ Marioni G, Erba P, Villa G, et al. Lymphoscintigraphic and intraoperative detection of the sentinel lymph node in breast cancer patients: the nuclear medicine perspective. *J Sur Oncol* 2004; 85(3): 112-122.
- ²² Krag D. Minimal invasive staging for breast cancer: Clinical experience with sentinel lymph node biopsy. *Sem Oncol* 2001; 28(3): 221-228.
- 1
- ²³ Turner RR, Giuliano AE, Hoon DS, et al. Pathologic examination of sentinel lymph node for breast carcinoma. *World J Surg* 2001; 25: 798-805.
- ²⁴ Schijven MP, Bingerotes AJ, Rutten HJ, et al. Comparison of morbidity between axillary lymph node dissection and sentinel node biopsy. *E.J.S.O.* 2003; 29: 341-350.
- ²⁵ Weaver Donald L. Sentinel lymph nodes and breast carcinoma. Which micrometastases are clinically significant?. *The American journal of surgery pathology*; 27(6):842-845.
- ²⁶ Benamor M, Nos C, Freneaux P, et al. Impact of the internal mammary sentinel node imaging in breast cancer. *Clinical Nuclear Medicine*; 28: 375-378.
- ²⁷ Kolia J, Grill PG, Chatterton B, Raymond W et al. Sentinel node biopsy in breast cancer: recommendations for surgeon, pathologists, nuclear physicians and radiologist in Australia and New Zealand Austrian and Zealand 2000; 70(2): 132-36.
- ²⁸ Mullenix PS, Carter PL, Martin MJ, Steel SR, et al. Predictive value intraoperative touch preparation análisis of sentinel lymph nodes for axillary metastases in breast cancer. *Am J Surg* 2003; 185(5): 420-424.