

112402



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA  
DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO  
INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGIA  
DEPARTAMENTO DE TUMORES MAMARIOS

UTILIDAD DEL GANGLIO CENTINELA EN  
PACIENTES CON QUIMIOTERAPIA NEOADYUVANTE  
Y CANCER DE MAMA

TESIS DE POSTGRADO

PARA OBTENER EL DIPLOMA DE

CIRUJANO ONCOLOGO

PRESENTA:

DR. JOSE LUIS VALDERRAMA LANDAETA

INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGIA  
AV. SAN FERNANDO No. 22 C.P. 14080  
MEXICO, D.F.

01 MAR. 2005

SUBDIRECCION DE EDUCACION  
MEDICA

ASESOR  
DR. ENRIQUE BARGALLO ROCHA

MEXICO DF.

FEBRERO 2005



m341523

*Dr. Angel Herrera Gomez*



CIRUJANO ONCOLOGO  
D.G.P. 1191046





Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**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.

## INDICE

	Página
I. RESUMEN.....	1
II. ANTECEDENTES.....	3
III. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA .....	5
IV. HIPOTESIS .....	7
V. OBJETIVOS.....	8
VI. MATERIAL Y METODO.....	9
VII. RESULTADOS.....	13
VIII. DISCUSION.....	16
IX. CONCLUSION.....	20
X. TABLAS Y DIBUJOS.....	21
XI. BIBLIOGRAFIA.....	28

## **I. RESUMEN**

**Objetivos:** El objetivo es conocer si es factible realizar el ganglio centinela en pacientes con cáncer de mama y con quimioterapia neoadyuvante, además de conocer su sensibilidad, especificidad, valor predictivo negativo (VPN), valor predictivo positivo (VPP) y la tasa de falsos negativos en este grupo de pacientes.

**Material y Métodos:** Se realizó un estudio prospectivo transversal, se incluyeron pacientes con el diagnóstico patológico de cáncer de mama, que fueron tratados con quimioterapia neoadyuvante y con respuesta clínica completa al menos a nivel axilar, además de cualquier otro paciente que indistintamente recibiera quimioterapia o hormonoterapia neoadyuvante por motivos preservadores. Se excluyeron pacientes con cirugía radical, cirugía axilar, biopsias amplias en cuadrante superior externo, radioterapia previa, etapas clínicas IIIC y IV, enfermedad ganglionar mayor de N2 y pacientes con axila clínicamente positiva después del tratamiento neoadyuvante. Los pacientes incluidos en el estudio aceptaron libremente entrar en el protocolo, firmaron el consentimiento informado, incluyéndose en el estudio 004\025\TMI, aprobado por el comité científico y de ética de nuestro instituto. La identificación del ganglio centinela se realizó en forma intraoperatoria bajo anestesia general y antes del tratamiento indicado para el control local y regional. Se utilizó la técnica combinada con radiocoloide y colorante peritumoral y periareolar. Se realizaron estudios transoperatorio por impronta del GC (s), además del estudio definitivo, en los casos de ganglios negativos se realizaron estudios de las micrometastasis por cortes seriados con H&E e inmunohistoquímica. Los resultados fueron validados mediante la disección axilar complementaria. Se realizaron cálculos de sensibilidad, especificidad, VPP, valor

predictivo negativo(VPN), certeza diagnóstica (CD), frecuencia de identificación(FI) y frecuencia de falsos negativos (FFN). Se calculó de acuerdo al método de riesgo con tablas de 2 x 2 utilizado por SAS™(SAS Institute, Cary, NC).

**Resultados:** Desde enero del 2003 hasta noviembre del 2004, 23 pacientes del sexo femenino fueron incluidas en el estudio. El promedio de edades era de 45 años (rango de 28-82), la localización más frecuente fue el cuadrante superior externo con 18 pacientes (78%), el promedio de tamaño tumoral previo al tratamiento neoadyuvante fue de 4,2 cms (rango de 2-10), 12/23 pacientes estaban en etapa clínica IIB (52%) y 14/23 (60%) tenían axila positiva previa al tratamiento neoadyuvante. Se identificaron 27 ganglios centinelas en 21 pacientes, con frecuencia de identificación del 91% (21/23), la técnica de identificación más utilizada fue la mixta con radiocoloide y colorante en 17/23 (74%), con una frecuencia de identificación cuando se utilizó esta técnica del 94% (16/17). No hubo falsos negativos por lo cual la frecuencia de falsos negativos fue del 0% (0/9). El VPN fue del 95% (IC 95%:0.699-0.996), VPP del 95% (IC 95%:0.655-0.995), Sensibilidad del 95% (IC 95%:0.655-0.995) y especificidad del 95% (IC 95%:0.699-0.996)

**Conclusiones:** La identificación del ganglio centinela en pacientes con quimioterapia neoadyuvante y cáncer de mama es un procedimiento seguro que permite predecir el estado axilar en la mayoría de los pacientes, con una FFN comparable con los pacientes con etapas clínicas tempranas. Su utilidad real está por definirse, como procedimiento de etapificación tiene ventajas sobre la disección axilar, consideramos que deben continuarse los protocolos para investigar su impacto real.

## II. ANTECEDENTES

El concepto de ganglio centinela (GC) se basa en el hecho de que el drenaje linfático eferente de un tumor primario llegaría directamente al primer ganglio linfático de la zona linfática regional. El primero en hablar de ganglio centinela fue Gould y Col(1) en un paciente con cáncer de parotida, posteriormente Cabañas en 1977 en pacientes con cáncer de pené(1,2). En 1992, Morton y Col (1,2) mostraron que en pacientes con melanoma maligno, el estado de los GCs refleja los hallazgos histológicos del resto del conglomerado ganglionar con una precisión mayor al 90%. Krag y Col(3) lo introduce en el cáncer de mama con la técnica de radiocoloide y un año mas tarde Giuliano y Col(4) publica la primera serie con técnica de colorante en cáncer de mama, posteriormente Albertini (1,2) publica la técnica combinada con mejores resultados de identificación Esta observación ha sido confirmada por varios estudios que se han llevado a cabo en múltiples instituciones. En 1994, Giuliano y Col(4,5) adaptaron el mapeo linfático del ganglio centinela para estadificar cáncer mamario, y reportaron subsecuentemente el incremento en la sensibilidad de la estadificación, comprobada con el examen del ganglio centinela de la axila y enfocada al mismo.

La identificación del ganglio centinela ha revolucionado el concepto de la cirugía en el cáncer de mama, pudiéndose evitar la disección axilar en el 70-80% de los casos. Su aplicación en pacientes con etapas clínicas tempranas ha sido demostrada. La introducción del radiocoloide y colorantes han aumentado el porcentaje de identificación hasta un 95%, además de que el estudio sistemático del espécimen con técnicas de inmunohistoquímica ha disminuido los falsos negativos (1)

En la literatura se ha informado de la utilización del ganglio centinela en pacientes que recibieron quimioterapia neoadyuvante. En la serie de Anderson y Col(6), 14 (25%) de 69 pacientes que recibieron quimioterapia neoadyuvante tuvieron un resultado falso negativo, cifra que resultaba inaceptablemente alta. Posteriormente Breslin y Col(7), del MD Anderson Cancer Center con un grupo de 51 pacientes que recibieron quimioterapia neoadyuvante y su respuesta fue evaluada mediante este método. Una tasa del 12,0% de falsos negativos en el grupo global de pacientes y del 4,3% cuando solo eran incluidos los pacientes sin enfermedad palpable a nivel axilar antes de la identificación. Estos resultados son comparables con los resultados en pacientes sin quimioterapia neoadyuvante y con axila negativa que son entre el 2 y 5%(1,8,9). Ahora bien los porcentajes de identificación varían, en el estudio de Breslin y Col(7) el porcentaje de determinación fue del 84% cuando se utilizó en la determinación solamente azul patente, y aumento al 94,1 % cuando se utilizaron ambos métodos (azul patente y radiocoloide)

En el estudio NSABP B-27(10), los resultados preliminares, en el cual evalúan la neoadyuvancia con Adriamicina/Ciclofosfamida (60/600 mts<sup>2</sup> de SC cada 3/semanas) mas Taxotere (100 mts<sup>2</sup> de SC cada 3/semanas) en 2,411 pacientes. De estos pacientes, se hizo un intento de realizar ganglio centinela en 428 pacientes, en 363 pacientes se determinó al menos un ganglio centinela con una tasa de determinación del 85%. En este reporte preliminar el ganglio centinela pudo determinar correctamente el estado axilar en el 96% de los casos y en 89% los ganglios positivos. El porcentaje de falsos negativos fue del 11 %.

La enfermedad residual ganglionar posterior a la quimioterapia en etapas clínicas II y III es el factor pronóstico más importante, aun más que la respuesta del tumor primario, como se ha demostrado en algunos estudios. Donde la supervivencia libre de enfermedad residual a 5 años fue  $73.5\% \pm 14.9\%$  en pacientes sin enfermedad residual ganglionar a diferencia de los pacientes con enfermedad residual ganglionar donde esta fue de  $48.7\% \pm 9.2\%$ (11).

En el siguiente estudio se analizaron los resultados de 23 pacientes que fueron llevados a ganglio centinela posterior al tratamiento con quimioterapia neoadyuvante.

### III. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

En el Instituto Nacional de Cancerología los pacientes con cáncer de mama localmente avanzado son tratados con quimioterapia neoadyuvante, y si posteriormente no hay respuesta completa se emplea radioterapia y quimioterapia concomitante, utilizando la quimioterapia como radiosensibilizador luego se efectúa cirugía para control local. Cuando la respuesta clínica es completa con quimioterapia neoadyuvante estos son igualmente llevados también a cirugía incluyendo la disección axilar.

Se plantea la posibilidad de realizar ganglio centinela en pacientes con cáncer de mama localmente avanzado con respuesta clínica completa en axila y pacientes con axila clínicamente negativa que responden bien a la quimioterapia neoadyuvante. En la literatura existe una amplia experiencia acerca de la utilidad del ganglio centinela en pacientes con etapas clínicas tempranas que no requieren terapia neoadyuvante; sin embargo, aun hay pocos estudios en pacientes con cáncer de mama localmente avanzado y con tratamiento neoadyuvante con quimioterapia, por otro lado la mayoría de los reportes indican que solamente el 13% de los pacientes con respuestas clínicas completas tienen ganglios axilares positivos. Considerando lo anterior y a que en nuestra Institución un porcentaje importante de pacientes se encuentran en estadios avanzados, es importante conocer la utilidad del ganglio centinela en nuestra población y evitar disecciones axilares innecesarias, disminuyendo la movilidad asociada a la disección axilar en las pacientes con respuestas clínicas completas además de obtener información pronóstica importante como es la respuesta a quimioterapia a nivel ganglionar.

#### **IV. HIPOTESIS**

1.- Es factible realizar la identificación del ganglio centinela en pacientes con cáncer de mama que recibieron quimioterapia neoadyuvante y que tuvieron respuesta clínica completa al menos a nivel axilar

2.- El porcentaje de identificación del ganglio centinela, sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y negativo es igual en pacientes con quimioterapia neoadyuvante y cáncer de mama con respuesta clínica completa a nivel axilar que en pacientes con cáncer de mama en etapas tempranas.

## **V. OBJETIVOS**

1. Conocer la utilidad del ganglio centinela en pacientes con cáncer de mama tratados con quimioterapia neoadyuvante y con respuesta clínica completa al menos a nivel axilar.
2. Determinar la sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y negativo del ganglio centinela en pacientes con cáncer de mama tratados con quimioterapia neoadyuvante y con respuesta clínica completa al menos a nivel axilar.
3. Establecer los criterios para disección axilar en pacientes con cáncer de mama tratados con quimioterapia neoadyuvante y con respuesta clínica completa a nivel axilar.

## **VI. MATERIAL Y METODO**

### **Diseño**

Transversal Prospectivo

### **Universo de Trabajo**

Los pacientes con cáncer de mama (EC IIA, IIB, IIIA, IIIB) que hayan recibido un esquema de quimioterapia neoadyuvante y tengan respuesta clínica completa o axila negativa admitidos en el servicio de tumores mamarios del Instituto Nacional de Cancerología.

### **Variables**

Edad, sexo, etapa clínica, tipo de quimioterapia, respuesta patológica, tipo de cirugía, porcentaje de determinación, falsos negativos, falsos positivos, verdaderos positivos, verdaderos negativos.

### **Tamaño de la muestra**

El tamaño de la muestra se calculó considerando un diseño transversal y la variable dicotómica. Las tablas empleadas fueron la de Hulley SB et al (12), basados en el porcentaje de determinación del 90%, siendo la proporción esperada negativa de 0,10, con una amplitud de 0,10 ( $\pm 0,05$ ), para una prueba con intervalo de confianza del 95% se requiere un tamaño de la muestra de 100 pacientes.

### **Criterios de inclusión**

Paciente con un diagnóstico patológico de cáncer de mama, con una etapa clínica (EC IIA, IIB, IIIA, IIIB) tratados con quimioterapia neoadyuvante y con respuesta clínica completa a nivel axilar o axila negativa. Cualquier otro paciente que indistintamente reciba QT neoadyuvante o terapia hormonal neoadyuvante con motivos preservadores

### **Criterios de exclusión**

Pacientes que recibieron tratamiento con cirugía radical, o axilar, o biopsias amplias en CSE

Pacientes que recibieron tratamiento con radioterapia

Pacientes con etapas clínicas IIIC y IV según la AJCC

Pacientes con respuestas clínicas incompletas a nivel axilar

### **Consideraciones éticas**

Se comentará con el paciente y familiares a cargo todos los procedimientos diagnósticos y terapéuticos, mencionando claramente los riesgos y complicaciones de cada procedimiento y la finalidad de cada uno; solicitando la autorización por escrito de procedimientos invasivos. El encargado absoluto es el médico tratante y/o jefe de servicio. Se informará de los procedimientos mediante el formato de consentimiento informado que dispone el expediente clínico del Instituto.

## **Procedimientos**

### **Técnica de Identificación**

Se utilizó la técnica combinada con renio ( $Tc/99$ ) 0,9 mCi en 1cc, divididos 0,5cc peritumoral y 0,5cc periareolar en los cuatro cuadrantes 20 minutos antes de la identificación, posteriormente se utilizó azul patente al 2,5%, 1 cc administrado en la misma forma que el radiocoloide 10 minutos antes de la identificación, posteriormente se realiza masaje en la zona mamaria para favorecer el drenaje linfático. Para la identificación se utilizó una Gamma NeoProbe 2000® ubicándose la zona de mayor radioactividad, se buscó intencionadamente en las zonas de drenaje como mamaria interna, subclavicular, supraclavicular y región axilar. Se realizó incisión de 2 cms en la región de mayor radioactividad, se ubicaron los ganglios calientes y azules, se realizaron mediciones *in vivo* y *ex vivo* de los ganglios, posteriormente se midió el residual y si este era mayor al 10% del ganglio con mayor radiactividad se consideraba como segundo ganglio centinela. Posteriormente se completaba el procedimiento indicado para el control local y regional, que incluía la disección axilar.

### **Estudio del Ganglio Centinela**

Los ganglios centinelas fueron enviados por separados, identificados como ganglio centinela (1,2,3, etc.) Se enviaron a estudio transoperatorio por impronta, donde se realizaron cortes a la mitad del ganglio si este era menor de 5 mm. Si el ganglio era mayor de 5 mm se cortaba en tres porciones, se realizaron citologías de la superficie de corte y se incluían en H&E, luego se reportaban como negativo o positivo. Posteriormente el ganglio era estudiado en forma definitiva realizando cortes de 2-3

micras cada 2 mm, se incluían en H&E y se identificaba si había metástasis, si el resultado era negativo, se estudiaban mediante inmunohistoquímica con citoqueratinas AE1 y AE3 en forma aleatoria en los cortes incluidos en H&E. Si es negativa la inmunohistoquímica se consideraba como ganglio centinela negativo. El estudio de la pieza operatoria completa se realizó en forma convencional, los ganglios axilares se identificaron posterior a ser fijados con formol, se contaron los ganglios disecados, cada ganglio fue seccionado en dos, obteniéndose dos cortes de 2-3 micras y se incluyeron en H&E.

### **Estadística**

Para la validación del ganglio centinela se utilizó la disección axilar definitiva como estándar de oro. Se consideró un ganglio centinela positivo cuando este era positivo en el estudio definitivo por H&E, o por inmunohistoquímica. En el caso que la disección axilar definitiva fuese negativa y el ganglio centinela positivo, se consideraba igualmente positivo. Por definición para el estudio definitivo la sensibilidad y el valor predictivo positivo (VPP) del ganglio centinela debe ser del 100%. Donde si se calculó la sensibilidad y el VPP, fue para el estudio por impronta del ganglio, donde el estándar de comparación fue el resultado definitivo de la disección axilar y el estudio completo del ganglio centinela. Se realizaron cálculos de sensibilidad, especificidad, VPP, valor predictivo negativo (VPN), certeza diagnóstica (CD), frecuencia de identificación (FI) y frecuencia de falsos negativos (FFN). Se calculó de acuerdo al método de riesgo con tablas de 2 x 2 utilizado por SAS™ (SAS Institute, Cary, NC) (12).

## **VII. RESULTADOS**

Desde enero del 2003 hasta noviembre del 2004, 23 pacientes del sexo femenino fueron incluidas en el estudio, en el mismo periodo se realizaron 89 identificaciones de ganglio centinela en pacientes con enfermedad temprana. Las características de los pacientes están definidas en el cuadro N,1 y 2. El promedio de edades era de 45 años (rango de 28-82), la localización mas frecuente fue el cuadrante superior externo con 18 pacientes (78%), el promedio de tamaño tumoral previo al tratamiento neoadyuvante fue de 4,2 cms (rango de 2-10), 12/23 pacientes estaban en etapa clínica IIB (52.2%) y 14/23 (60%) tenían axila positiva previa al tratamiento neoadyuvante. La histología mas frecuente fue carcinoma ductal infiltrante en 18/23 pacientes (87%), con SBR promedio de 8 (3-9). En cuanto el tipo de tratamiento neoadyuvante, 22/23 pacientes (96%) recibieron quimioterapia, solo un paciente recibió hormonoterapia. El promedio de ciclos fue de 4 (3-7). En cuanto al tipo de cirugía para el control local se pudo preservar la mama en 8/23 pacientes (35%).

### **Respuesta al tratamiento neoadyuvante**

Posterior al tratamiento neoadyuvante se realizo valoración clínica de las repuestas previo a realizar la identificación del ganglio centinela. Se encontró respuesta clínica completa en 10/23 pacientes (44%), solamente un paciente presento axila clínicamente positiva previa a la identificación. La respuesta patológica, fue completa en 12/23 pacientes (52%) y se encontró residual axilar en 9/14 pacientes (39%).

### **Identificación del Ganglio Centinela**

Se identificaron 27 ganglios centinelas en 21 pacientes, con frecuencia de identificación del 91,3% (21/23), la técnica de identificación mas utilizada fue la mixta con radiocoloide y colorante en 17/23 (74%), con una frecuencia de identificación cuando se utilizo esta técnica del 94,1% (16/17). La localización axilar fue la mas frecuente 26/27 ganglios (96%), solo un ganglio centinela fue encontrado en la región subclavicular, siendo este negativo al igual que la disección axilar complementaria. Hubo dos pacientes donde no se pudo identificar el ganglio centinela, ambos pacientes tenían axila positiva previa al ganglio centinela, una identificada clínicamente y la otra en el reporte patológico definitivo.

### **Validación de la Técnica del Ganglio Centinela**

Se pudo validar la técnica en 20/21 pacientes en los que se identifico el ganglio centinela, hubo un paciente que por problemas en el transoperatorio no se pudo completar la disección axilar, y posteriormente no acepto la disección axilar complementaria, resultando el ganglio centinela negativo por H&E e inmunohistoquímica. La validación se realizo con disección axilar complementaria(DAC) con un promedio de ganglios disecados de 14 (7-28). En cuanto a los ganglios centinelas resultaron 9/20 positivos (43%), al realizar la DAC los 9 pacientes presentaron ganglios positivos. De los 11/20 pacientes con ganglio centinela negativo, todos tuvieron axila negativa, además no hubo pacientes con micro metástasis. De acuerdo a este punto no hubo falsos negativos por lo cual la frecuencia de falsos negativos fue del 0% (0/9). Por tal razón la sensibilidad, especificidad, VPP, VPN y CD

deberían ser del 100%, pero al calcular según el método de riesgo con tablas de 2 x 2 e IC del 95% se obtuvieron para los indicadores calculados un valor del 95% y esto debido al tamaño de la muestra.(Cuadro N.4)

#### **Evaluación del Estudio Transoperatorio por Impronta**

El estudio de impronta se realizó en 18/21 pacientes, encontrándose dos falsos negativos para una FFN del 25% (2/8), encontramos sensibilidad del 77,3% y VPP del 80,8% (Cuadro N.4).

## VIII. DISCUSION

Podríamos considerar que el primer estudio de la era moderna del ganglio centinela es el de Morton en 1992, a partir de este momento se han publicado en la literatura indexada 1021 estudios, de lo cuales 373 corresponden a ganglio centinela en cáncer de mama. A pesar de esta gran información todavía hay dudas con respecto al impacto real del ganglio centinela en cáncer de mama. En los últimos estudios publicados el ganglio centinela ha demostrado ser un excelente método de etapificación en pacientes con etapas clínicas tempranas y tumores pequeños. La tasas de falsos negativos son menores del 5%, y el valor predictivo negativo es mayor al 95%, otra ventaja es evitar la disección radical axilar en pacientes con ganglios negativos lo cual disminuye la morbilidad quirúrgica.(1,8,9) Si consideramos que el ganglio centinela es el primer ganglio que drena un tumor, este ganglio será mejor estudiado que una disección axilar formal, de esta manera se detectan micrometastasis, que no serian consideradas en un estudio patológico convencional, aunque el impacto de las micrometastasis esta por definirse, ya se han publicado artículos donde el pronostico de los pacientes con micrometastasis en etapas tempranas es peor que aquellos que no la tienen(11). Hasta el momento este procedimiento esta limitado a pacientes con etapas clínicas tempranas y tumores menores de 4 cms. Ahora bien en pacientes con cáncer de mama localmente avanzado o en pacientes que recibieron quimioterapia neoadyuvante esta bajo evaluación en los actuales momentos (2,8,9)

Al escribir este artículo solamente habían 12 estudios publicados (6,7,10,13,14,15,16,17,18), en los estudios iniciales los resultados eran contradictorios, al parecer el reporte de Anderson y Col(6) en 69 pacientes que recibieron quimioterapia neoadyuvante encontró una frecuencia de falsos negativos del 25%, concluyendo que el ganglio centinela estaba contraindicado en estos pacientes. Estudios posteriores como el de Nason y Col (13) confirman esta hipótesis con una tasa de falsos negativos del 33%. Al parecer la enfermedad ganglionar y la fibrosis en pacientes con buena respuesta a la quimioterapia altera el drenaje linfático y aumenta los falsos negativos. Posterior a estos estudios con resultados negativos, los últimos 10 estudios publicados indican que es factible realizar ganglio centinela en este grupo de pacientes con una frecuencia de falsos negativos aceptable.

En nuestra experiencia la frecuencia de identificación fue del 91%, en la literatura se reporta frecuencia de identificación entre el 87% y el 100%. Al comparar estos resultados con nuestra cohorte de pacientes en etapas clínicas tempranas donde se identificaron 148 de 151 pacientes con un FI del 98%. Esta frecuencia de identificación varía de acuerdo a la técnica utilizada, en nuestra serie cuando se utilizó la técnica mixta la FI fue mejor al compararla con la técnica de colorante con 94% y 83% respectivamente. Al igual que el reporte de Breslin y Col (7) donde fue mejor la FI cuando se realizó técnica mixta (65% Vs 93%). Otro punto importante es la experiencia del grupo oncológico, en nuestro estudio los pacientes en los cuales no se identificó el ganglio centinela correspondieron dentro de los primeros 10 casos, en el estudio de Nason y Col (13) no encuentran esta relación, pero en el estudio de Breslin y Col (7), la FI mejoró en los últimos 16 pacientes (94% Vs 65%). La vía de administración del

radiocoloide y colorante en la mayoría de los estudios es peritumoral, solamente en el estudio la administración es periareolar, en nuestro estudio la administración fue mixta periareolar y peritumoral, los resultados fueron similares, y tendríamos una ventaja con la administración periareolar sobretodo en aquellos pacientes con respuesta clínica completa, donde no se identifica el sitio del primario.

Al comparar las etapas clínicas de los pacientes de nuestra serie son comparables con los estudios reportados. El 60% de los pacientes tenían axila positiva previa al tratamiento neoadyuvante, al igual que los estudios de Nealon, Stearns, Breslin, y Haid (7,13,15,16), donde los pacientes tenían axila positiva previa al tratamiento entre 37% y 76%.

En nuestro estudio el ganglio centinela predijo el estado axilar en 20/20 pacientes, comparable con los datos obtenidos de nuestra cohorte de 78 pacientes con etapas clínicas tempranas en un grupo de pacientes donde se validó la técnica con disección axilar, donde la certeza diagnóstica fue del 96%. En los estudios publicados la certeza diagnóstica varía entre el 76% y el 100%. Al promediar 7 estudios que incluyen 194 pacientes se pudo predecir el estado axilar en el 96% de los casos (7,13,15,16,17,18). Según estos resultados es posible conocer el estado axilar en la mayoría de los pacientes con quimioterapia neoadyuvante y esto comparable con los resultados en pacientes con etapas clínicas tempranas. Al contrario de los estudios de Anderson y Nason (4,13), donde la frecuencia de falsos negativos es mayor de 25%, en nuestra serie no encontramos falsos negativos. Al promediar la frecuencia de falsos negativos de un total de 7 estudios incluyendo el nuestro, encontramos solo 8 falsos negativos de un total de 194 pacientes, con una frecuencia de falsos negativos del 8,2% y un valor predictivo

negativo del 92%. Estos resultados son evidentes, y nos hacen considerar esta técnica como segura y aplicable en pacientes con cáncer de mama y quimioterapia neoadyuvante. Los autores consideran que la selección de los pacientes es el factor más importante para el éxito de esta técnica. En los estudios de Nanson, Stearns y Breslin (7,13,16), donde se encontraron 8 falsos negativos, 7 presentaban axila clínicamente positiva antes de realizar la identificación. Consideramos que la axila clínicamente negativa previa a la identificación es una condición indispensable para la indicación de esta técnica.

En nuestra serie el estudio transoperatorio se realizó mediante impronta donde se encontró una frecuencia de falsos negativos del 25%, comparable con nuestra experiencia previa en pacientes con etapas clínicas tempranas donde la FFN fue del 24%. Estos resultados son considerablemente mayores a lo reportado por Miller y Col y Kumar y Col(17,19), con 11% y 0% respectivamente.

## **IX. CONCLUSION**

Podemos concluir que la identificación del ganglio centinela en pacientes con quimioterapia neoadyuvante y cáncer de mama es un procedimiento seguro que permite predecir el estado axilar en la mayoría de los pacientes, con una FFN comparables con los pacientes con etapas clínicas tempranas. Su utilidad real esta por definirse, como procedimiento de etapificación tiene ventajas sobre la disección axilar, consideramos que deben continuarse los protocolos para investigar su impacto real. Actualmente en el Instituto Nacional de Cancerología continua abierto este estudio hasta completar un numero de muestra adecuado que tenga un impacto estadístico y clínico, y de esta manera validar esta técnica como estándar si los resultados son positivos como en los actuales momentos.

## X. TABLAS Y GRAFICOS

**Tabla N.1.**

**Características de los Pacientes con Ganglio Centinela y Cáncer de Mama con Quimioterapia Neoadyuvante**

<b>Variable</b>	<b>N</b>	<b>%</b>
<b>N:23</b>		
Edad*	45	(28-82)
Femenino	22	100
Premenopáusicas	12	52.2
Posmenopáusicas	11	47.8
<b>Localización</b>		
Derecha	11	47.8
Izquierda	12	52.2
<b>Cuadrante</b>		
CSE	18	78.3
ICS	3	13.0
CSI	1	4.3
ICI	1	4.3
<b>Tamaño</b>	4.2	(2-10)

CSE: Cuadrante superior externo

CSI: Cuadrante superior interno

ICI : Intercuadrantes inferiores

ICS: Intercuadrantes superiores

DS: Desviación estándar

• Promedio de edades

N: número de casos

%.Porcentaje

**Tabla N.2**

**Características de los Pacientes con Ganglio Centinela y Cáncer de Mama con  
Quimioterapia Neoadyuvante**

<b>Variable</b>	<b>N</b>	<b>%</b>
<b>Etapa Clínica *</b>		
IIA	6	26.1
IIB	12	52.2
IIIA	4	17.4
IIIB	1	4.3
<b>TNM*</b>		
T2	18	78.3
T3	4	17.4
T4b	1	4.3
N1	14	60.9
N0	9	39.1
M0	23	100.0

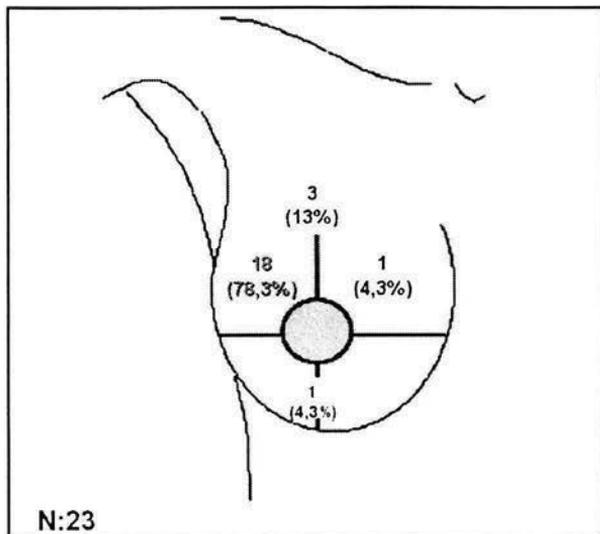
\* Etapificación según AJCC 2002

N: Número de casos

%; Porcentaje

### Dibujo N.1

#### Ubicación del Tumor y Ganglio Centinela en los Pacientes con Ganglio Centinela y Cáncer de Mama con Quimioterapia Neoadyuvante



**Tabla N.3**

**Características de los Pacientes con Ganglio Centinela y Cáncer de Mama con  
Quimioterapia Neoadyuvante**

<b>Quimioterapia</b>	<b>N</b>	<b>%</b>
FAC	18	78.3
CISCA	4	17.4
Hormonoterapia	1	4.3
Ciclos (promedio)	4	
Rango	(3-7)	
<b>Diseccion axilar Complementaria</b>	<b>N</b>	<b>Rango</b>
DRA Complementaria	20/21	
Ganglios Disecados en DRA Complementaria	313	
Ganglios Positivos en la DRA Complementaria	51/313	
Promedio de GC(s) DRA Complementaria	14	(7-28)
Promedio de Ganglios Positivos	6	(1-19)
<b>Respuestas Patologicas</b>	<b>N</b>	<b>%</b>
<b>Tumor Primario</b>		
Completa	12/23	52,2
Parcial	11/23	47,8
Residual Tumoral Macroscópico	9/11	81,8
Residual Tumoral Microscópico	2/11	18,2
<b>Axila</b>		
Residual Axilar	9	39,1
Axila Positiva	9/14	64,3
Extensión Extracapsular	2/9	25,0

**Tabla N.4**

**Resultados según Tipo de Estudio. Impronta y Estudio Definitivo del Ganglio Centinela en Pacientes con Cáncer de Mama y Quimioterapia Neoadyuvante**

<b>Estudio por Impronta</b>	<b>Valor</b>	<b>IC:95%</b>
Falsos Negativos	2	
Tasa de Falsos Negativos	25,0	
Valor Predictivo Negativo	80,8	(0,537 - 0,938)
Valor Predictivo Positivo	94,4	(0,629 - 0,994)
Sensibilidad	77,3	(0,478 - 0,927)
Especificidad	95,0	(0,478-0,927)
<b>Estudio Definitivo</b>	<b>Valor</b>	<b>IC:95%</b>
Falsos Negativos	0	
Tasa de Falsos Negativos	0,0	
Valor Predictivo Negativo	95,0	(0,699 - 0,996)
Valor Predictivo Positivo	95,0	(0,655 - 0,995)
Sensibilidad	95,0	(0,655 - 0,995)
Especificidad	95,0	(0,699 - 0,996)

**Tabla N.5**  
**Resultados de Estudios Publicados en Pacientes con Ganglio Centinela y**  
**Cancer de Mama con Quimioterapia Neoadyuvante**

<b>Autor</b>	<b>N</b>	<b>TD</b>	<b>FN</b>	<b>TFN</b>	<b>VPN</b>	<b>CD</b>
Breslin y Col, 2000	43/51	84.3	3	12.0	85.7	93.0
Nanson y Col, 2000	13/15	86.7	3	33.3	57.1	76.9
Haid y Col, 2001	29/33	87.9	0	0.0	100.0	100.0
Stearns y Col, 2002	24/26	92.3	1	6.3	88.9	90.0
Miller y Col, 2002	30/35	85.7	0	0.0	100.0	100.0
Aihara y Col, 2004	33/36	91.7	1	8.3	95.5	93.9
INCan, 2004	21/23	91.3	0	0.0	95.0	100.0
<b>Total</b>	<b>194/219</b>	<b>88.6</b>	<b>8</b>	<b>8.2</b>	<b>92.0</b>	<b>95.8</b>

N: Número de casos

TD: Tasa de determinación del ganglio centinela

FN: Falsos negativos

TFN: Tasa de falsos negativos

VPN: Valor predictivo negativo

CD: Certeza diagnóstica

**Tabla N.6**

**Resultados de Estudios Publicados en Pacientes con Ganglio Centinela y Cancer de  
Mama con Quimioterapia Neoadyuvante según Técnica Utilizada**

Autor	Colorante	Radiocoloide	N	T.I
Nason y Col	X	X	13/15	86,5%
Breslin y Col	X		11/17	64.7
Breslin y Col	X	X	26/28	92.9
Haid y Col	X	X	29/33	87.9
Stearns y Col	X		29/34	85.3
Aihara y Col	X		33/36	91.7
Swartz y Col	X	X	21/21	100.0
Balch y Col	X	X	31/32	97.0
INCan	X	X	16/17	94.1
INCan	X		5/6	83.3

N: Número de casos

TI: Tasa de Identificación del ganglio centinela

## **XI. BIBLIOGRAFIA**

(1) Cody H S. Surgical Aspects in: Sentinel lymph node biopsy. Ed Martin Dunitz UK 2002

(2).Hader D. J., Moss K. V., Geiger N. Sentinel lymph node biopsy using lymphoscintigraphy. AORN J. 1998; 68.-570-594.

(3).Krag N. D. Minimal access surgery for staging regional lymph nodes: The sentinel node concept. Curr Probl Surg. 1998; 35:953-1017.

(4)Guliano A.E. Lymphatic mapping and the significance of sentinel node biopsy. 85th Annual Clinical Congress. American College of Surgeons. 1999; San Fco., CA.

(5)Guliano A., et al. Sentinel lymphadenectomy in breast cancer. J Clin Oncol. 1997; 15:2345-2350.

(6) Anderson B, Jewell K, Eary J, et al: Neoadjuvant chemotherapy contraindicates sentinel node mapping in breast cancer. Proc Am Soc Clin Oncol 18:72 aj999 (abstr 269)

(7) Breslin TM, Cohen L, Sahin A, et al: Sentinel lymph node biopsy is accurate after neoadjuvant chemotherapy for breast cancer. J Clin Oncol 2000 Oct 15;18(20):3480-6.

(8) Hunt KK, Ross, MI: Lymphatic mapping for breast cancer. Surgical advance in evolution. Oncology 12:1297-1298,1998

(9) Cox CE, Pendas S, Cox JM, et al: Guidelines for sentinel node biopsy and limphatic mapping of patients with breast carcinomas. Ann Surg 227:645-651,651-653,1998

(10) Mamounas et al: Sentinel Lymph Node Biopsy Useful After Neoadjuvant Chernotherapy. Oncology News Intemationals. Vol 10, No 9.2001

(11) Roman Rouzier, Jean-Marc Extra, Jerzy Klijanienko, et al . Incidence and Prognostic Significance of Complete Axillary Downstaging After Primary Chemotherapy in Breast Cancer Patients With T1 to T3 Tumors and Cytologically Proven Axillary Metastatic Lymph Nodes J Clin Oncol 20 (5), 2002,1304-1310

(12) Hulley Sb, Cummings SR, Browner WS, Grady D, Hearst N, Newman TB, in: Designing clinical research. Lippincott Williams and Wilking. Philadelphia 2001.

(13) Nason K S, Anderson B O, Byrd DR, Dunnwald L K, Eary J F, et al: Increased false negative sentinel node biopsy rates after preoperative chemotherapy for invasive breast carcinoma. Cancer 89 (5) 2000, 2187-2194.

ESTA TESIS NO SALE  
DE LA BIBLIOTECA

(14) Cohen LF, Breslin TM, Kuerer HM, Ross MI, Hunt KK, Sabin AA. Identification and evaluation of axillary sentinel lymph nodes in patients with breast carcinoma treated with neoadjuvant chemotherapy. *Am J Surg Pathol* 2000; 9: 1266–72

(15) Haid H et al: Is sentinel lymph node biopsy reliable and indicated after preoperative chemotherapy in patients with breast carcinoma. *Cancer* 2001;92:1080-4

(16) Stearns V, Ewing A C, Slack R, Penannen M F, Hayes D F, et al: Sentinel Lymphadenectomy After Neoadjuvant Chemotherapy for Breast Cancer May Reliably Represent the Axilla Except for Inflammatory Breast Cancer . *Annals of Surgical Oncology* 9:235-242 (2002)

(17) Miller AR, Thomason VE, Yeh I-T, et al. Analysis of sentinel lymph node mapping with immediate pathologic review in patients receiving preoperative chemotherapy for breast carcinoma. *Ann Surg Oncol* 2002; 9: 243–7

(18) Aihara T, Munakata S, Morino H, Takatsuka Y: Feasibility of sentinel node biopsy for breast cancer after neoadjuvant endocrine therapy: A pilot study. *Journal of Surgical Oncology* 85, 2004, 77-81.

(19) Kumar JP et al: Touch imprint cytology of axillary lymph nodes after neoadjuvant chemotherapy in patients with breast carcinoma. *Cancer* 2003, 99(6):346-51