

112402



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO**

**DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO
UNIDAD DE ALTA ESPECIALIDAD DE ONCOLOGÍA DEL
CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL**

**Asociación del Carcinoma Ductal *In Situ* Mamario con
Carcinoma Microinvasor e Invasor. Papel del Mapeo
Linfático y Biopsia del Ganglio Centinela.**

**T E S I S
QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE
CIRUJANO ONCÓLOGO**

**PRESENTA:
DR. ANTONIO MAFFUZ AZIZ**

ASESOR: DR. SINUHÉ BARROSO BRAVO



MEXICO, D.F.

2005

m34 1752



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.

TITULO.

**Asociación del Carcinoma Ductal *In Situ* Mamario con
Carcinoma Microinvasor e Invasor. Papel del Mapeo Linfático y
Biopsia del Ganglio Centinela.**

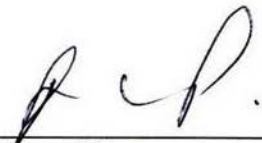
Presenta:

Dr. Antonio Maffuz Aziz

Asesor de Tesis:

Dr. Sinuhé Barroso Bravo

**Departamento de Tumores Mamarios
Unidad Médica de Alta Especialidad de Oncología del Centro
Médico Nacional Siglo XXI
Instituto Mexicano del Seguro Social**



Dr. Pedro Luna Pérez
Profesor Titular del Curso de Cirugía Oncológica
Hospital de Oncología CMN SXXI
IMSS



**CENTRO MEDICO NACIONAL
HOSPITAL DE ONCOLOGIA
ENSEÑANZA E INVESTIGACION**



**SUBDIVISION DE ESPECIALIZACION
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO
FACULTAD DE MEDICINA
U.N.A.M.**



Dr. Serafín Delgado Gallardo
Jefe de la División de Enseñanza e Investigación Médica
Hospital de Oncología del CMN SXXI
IMSS



Dr. Sinuhé Barroso Bravo
Jefe del Servicio de Tumores Mamarios
Hospital de Oncología CMN SXXI
IMSS



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

**DIRECCIÓN REGIONAL CENTRO
DELEGACIONES 3 Y 4 DEL DISTRITO FEDERAL
JEFATURA DE PRESTACIONES MÉDICAS
COORDINACIÓN DE INVESTIGACIÓN EN SALUD**

"PREVENIMSS, un cambio seguro para la Salud"

Delegación 1 Noroeste
Delegación 3 Suroeste
Delegación Estado de México Oriente
Delegación Guerrero
Delegación Morelos

Delegación 2 Noreste
Delegación 4 Sureste
Delegación Estado de México Poniente
Delegación Querétaro

27 de Enero de 2005

Ref. 379001 280100/ 000033

Dr. Sinuhé Barroso Bravo
Hospital de Oncología CMN SXXI
P R E S E N T E

Con el presente comunico a usted que su proyecto de investigación titulado:

(04HO05) ASOCIACION DEL CARCINOMA DUCTAL IN SITU CON CARCINOMA MICROINVASOR E INVASOR. PAPEL DEL MAPEO LINFÁTICO Y BIOPSIA DEL GANGLIO CENTINELA

ha quedado registrado con el número: **2005-3602-0005**

Asimismo le informo que con objeto de tener conocimiento del desarrollo de su proyecto es necesario que requisiere **semestralmente** el formato "Informe Semestral de Avances de Proyectos de Investigación" y se lo entregue al Coordinador Clínico de Educación e Investigación en Salud.

Sin otro particular, aprovecho la ocasión para enviarle un cordial saludo.

A T E N T A M E N T E
"Seguridad y Solidaridad Social"



Dra. Zamira Apis Hernández
Coordinadora Delegacional de
Investigación en Salud

Anexo: "Formato 3" Informe semestral de avances de proyectos.

ZAH

DEDICATORIAS

A mis padres Jesús y Johaina por darme la vida, colocarme en el camino de la felicidad y dejar el terreno plano para andar a paso firme en el.

A mis hermanos Gina y Alejandro, somos amigos y compañeros de camino, solo basta una mirada para entendernos. Doy gracias a la vida por que son el mejor regalo que he recibido de ella.

A Anakaren, Vivian y Jorge por enseñarme como alegrarme sin ningún motivo.

A mi maestro el Dr. Pedro Luna con profundo respeto y admiración, por guiarme con sus consejos, sus enseñanzas y mayormente con su ejemplo que ha dejado huella indeleble para el tiempo que viene.

Al Dr. Sergio Rodríguez Cuevas por su orientación y apoyo para la realización del presente trabajo.

Al Dr. Sinuhé Barroso por su amistad y su apoyo incondicional durante la residencia.

A Valeria por llegar a desordenar mi vida de la manera mas hermosa.

ÍNDICE

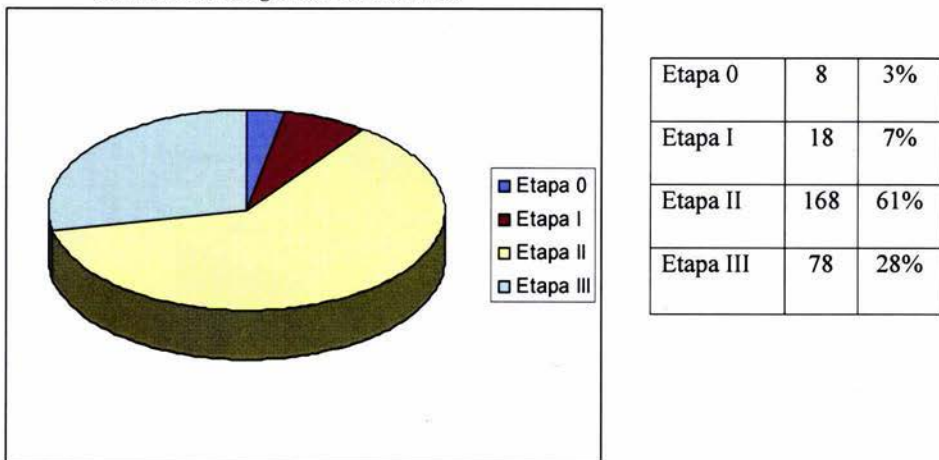
Antecedentes.....	1
Justificación.....	7
Planteamiento del Problema.....	8
Objetivo.....	9
Hipótesis.....	9
Diseño del Estudio.....	9
Universo de Trabajo.....	10
Criterios de Inclusión.....	10
Criterios de Exclusión.....	10
Material y Método.....	11
Consideraciones Éticas.....	13
Resultados.....	13
Conclusiones.....	18
Discusión.....	19
Bibliografía.....	23
Hoja de Recolección de Datos.....	25

ANTECEDENTES.

El carcinoma ductal *in situ* (CDIS) mamario también llamado carcinoma intraductal, consiste en la proliferación clonal de células malignas que se acumulan en el lumen de los ductos mamarios, sin invasión mas allá del epitelio de la membrana basal hacia el estroma mamario adyacente. Esta lesión, que es un precursor del carcinoma ductal invasivo, es frecuentemente diagnosticada en mamografías de tamizaje. En los últimos 20 años, concomitante con el uso de la mamografía de tamizaje, la incidencia del CDIS se ha incrementado considerablemente.

En los países donde existen adecuados programas de tamizaje con mamografía, se reporta una incidencia de CDIS del 15 al 25% de los casos nuevos de carcinoma mamario al año.^[1,2] En la Unidad Médica de Alta Especialidad (UMAE) de Oncología del Centro Médico Nacional Siglo XXI del IMSS, el CDIS representa tan solo el 3% de los casos nuevos al año (Gráfica 1)^[3], la incidencia en nuestro país es muy baja debido a la ausencia de programas de tamizaje con mamografía para detección oportuna. Por esa misma razón y a diferencia de lo que sucede en países donde existen programas de tamizaje, la mayor proporción de mujeres con CDIS en México se diagnostican con una lesión mamaria palpable.

**Gráfica 1: Relación de casos nuevos de carcinoma mamario sometidos a cirugía en el 2003.
UMAE de Oncología CMN SXXI. IMSS**



El CDIS forma parte de un espectro de lesiones preinvasoras originadas dentro del tejido mamario normal, con progresión histológica de hiperplasia atípica a carcinoma mamario invasor. (figura 1). Aunque los pasos iniciales y las vías patológicas precisas de la tumorigénesis mamaria aún no se han esclarecido, aparentemente todos los carcinomas invasores progresan a partir de un CDIS.^[4]

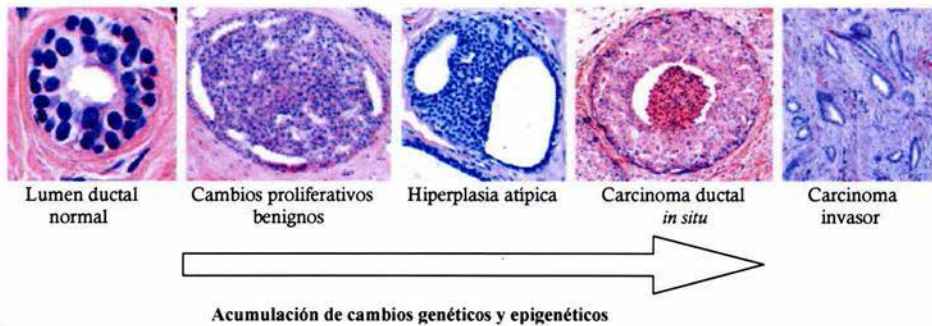


Figura 1. Eventos patológicos asociados al CDIS

El CDIS puede estar asociado con áreas de carcinoma microinvasor (CDIS-M) o invasor. La microinvasión fue definida en 1997 por la American Joint Committee on Cancer (AJCC) como la extensión de células tumorales a través de la membrana basal hacia los tejidos adyacentes con focos no mayores a 0.1cm en su dimensión mayor, tales lesiones se nombran como T1mic en la clasificación de la AJCC y se asocian hasta en el 13.5% de los casos de CDIS.^[5] Histológicamente, el CDIS-M se aprecia como agrupaciones de células tumorales que infiltran el estroma periductal u ocasionalmente como una proyección de células neoplásicas a través de la membrana basal en continuidad con CDIS.^[6] Los focos de microinvasión suelen ir acompañados de reacción estromal consistente en la presencia de células inflamatorias dispersas y con pérdida en arreglos de nueva colágena. A menudo la respuesta inflamatoria alrededor del CDIS puede hacer el difícil el diagnóstico definitivo de microinvasión.

A mayor tamaño del CDIS, la probabilidad de contener focos de microinvasión es mayor. Un reporte de Silverstein^[7] con 208 pacientes analizados, reveló la presencia de microinvasión en el 3% de tumores <0.5cm, 6% en tumores de 0.6 a 1.0cm, 18% con tumores de 1.1 a 2.0cm, 17% en tumores de 2.1 a 4.9cm y 23% de microinvasión en tumores de 5cm o mayores. En otra serie no se encontró ningún caso de microinvasión en especímenes de mastectomía de pacientes con CDIS y lesiones menores de 2.5cm de diámetro, en cambio en lesiones con diámetro mayor a 5.5cm hasta el 50% contenían microinvasión o invasión asociada.^[8] En pacientes con CDIS que se presentan con lesión palpable, la microinvasión se encuentra en el 13% asociada.^[9] Además estos pacientes con CDIS palpable también tienen ganglios axilares positivos con mayor frecuencia.^[10] La microinvasión es más común en pacientes con focos multicéntricos de CDIS. La multicentricidad se encuentra más frecuente cuando la enfermedad se descubre en la exploración física y no de manera mamográfica. Esto puede ser porque el CDIS palpable es típicamente de mayor tamaño y así más probable que sea multicéntrico. Con este nivel significativo de multicentricidad, la glándula mamaria puede contener otros focos ocultos de carcinoma invasor.

Los excelentes resultados obtenidos con la identificación del ganglio centinela que certeramente estadifica el cáncer mamario a nivel regional, ha generado que el mapeo linfático con muestreo del ganglio centinela reemplace la disección radical de axila como el método preferido para evaluar a la mayoría de las mujeres con cáncer de mama sin evidencia clínica de enfermedad ganglionar.^[11]

La evaluación del estado ganglionar en el manejo del CDIS fue abandonada como resultado de la baja incidencia histórica de metástasis ganglionares (<2%) y la morbilidad significativa de la disección radical de axila, sin embargo la popularidad del mapeo linfático con biopsia del ganglio centinela que ofrece baja morbilidad y la identificación de grupos de riesgo de CDIS en donde se reporta una mayor incidencia de metastasis axilares, han generado nuevamente el interés de la estadificación axilar en grupos de pacientes con CDIS. Aun no esta bien establecido a que pacientes con CDIS se les debe realizar mapeo linfático con biopsia del ganglio centinela ya que las series reportadas en la literatura no son consistentes, unos de los reportes iniciales al respecto fue el realizado en el centro de cáncer Lee Moffit de la Universidad del Sur de Florida, es un estudio de 87 pacientes con CDIS evaluados con mapeo linfático y biopsia del ganglio centinela, reportándose 5 casos con ganglio centinela positivo.^[12] A este reporte le siguió uno con un mayor numero de pacientes 195, en el cual 26 de ellos (13%) de mostraron ganglio centinela positivo.^[11] Otro reporte de un estudio realizado en el centro de cáncer Memorial Sloan-Kettering con una serie de 109 pacientes incluyendo 31 con microinvasión y 76 denominados de “alto riesgo” incluyendo en ellos las pacientes con tumores palpables, masas mamográficas, sospecha pero no diagnóstico histológico definitivo de microinvasión, enfermedad multicéntrica que requería de mastectomía, alto grado nuclear o CDIS asociado a necrosis, en ambos grupos se demostró un 12% de positividad ganglionar para metástasis.^[13]

Contrario a lo anterior recientemente en un estudio realizado en la Cleveland Clinic en 134 pacientes con CDIS puro, solo 3 pacientes presentaron ganglio positivo.^[14]

Veronesi en Milán reporto solo 7 de 223 pacientes con CDIS con ganglio positivo.^[15] La experiencia en la Fundación Clínica Ochsner fue mas contundente reportando 68 pacientes con CDIS puro evaluados con mapeo linfático y biopsia del ganglio centinela en donde ningún caso presento metástasis axilares.^[16]

Por lo anterior, existe controversia en relación a que pacientes con CDIS deben ser sometidos a mapeo linfático con biopsia del ganglio centinela, de manera general es aceptado que las pacientes que serán sometidas a mastectomía como tratamiento local de la enfermedad, son candidatas indiscutibles para realizar mapeo linfático, debido a que en caso de encontrar microinvasión o invasión en el reporte histopatológico definitivo, requerirían de una disección radical de axila para la estadificación ganglionar como segundo procedimiento, lo cual no sería necesario en las pacientes tratadas con cirugía conservadora. Sin embargo los grupos analizados en los reportes previos son heterogéneos, es por ello el motivo del presente trabajo en donde se incluirán solo a pacientes con CDIS con lesiones palpables de un diámetro $\geq 2.5\text{cm}$ en su eje mayor.

JUSTIFICACION.

Debido a que no existe un programa de tamizaje para carcinoma mamario en nuestro país con la realización de mamografía, el CDIS se presenta con una menor incidencia que en países en donde si existen adecuados programas, lo cual se traduce en una menor oportunidad de curación de la enfermedad. En México las mujeres con CDIS se diagnostican debido a la presencia de una lesión mamaria palpable, generalmente mayores de 2.5cm, lo cual les confiere en teoría mayor riesgo de progresión de la enfermedad y como consecuencia un potencial letal; de tal modo que consideramos pertinente identificar que características especiales tienen estos pacientes a diferencia de lo reportado en la literatura mundial y con ello darle un enfoque distintivo.

PLATEAMIENTO DEL PROBLEMA.

El CDIS que se presenta con lesiones de 2.5cm de diámetro o mayores, tiene mas probabilidades de asociarse a áreas de microinvasión o ser un carcinoma invasor y por lo tanto de metástasis ganglionares axilares. El tratamiento aceptado para el CDIS es el manejo local de la lesión con mastectomía simple o cirugía conservadora y en algunos casos radioterapia adyuvante, sin dar manejo regional a la axila por la baja incidencia de metástasis. Sin embargo el hecho de reportarse microinvasión o invasión en el estudio histopatológico definitivo, obliga a realizar una segunda intervención quirúrgica para estadiaje de la región axilar, lo cual implica además del riesgo quirúrgico, un mayor gasto y un impacto emocional deletéreo en las pacientes.

El mapeo linfático con biopsia del ganglio centinela identifica las metástasis axilares y se ofrece como una alternativa en estos pacientes por ser un procedimiento de poca morbilidad y certero para la estadificación axilar cuando se realiza por un equipo (cirujano, médico nuclear y patólogo) que ha validado ya su técnica obteniendo un porcentaje de identificación del ganglio centinela mayor al 90% con un máximo de 5% en los falsos negativos.

OBJETIVO.

Demostrar que las pacientes con diagnóstico de CDIS que tienen lesiones mayores de 2.5cm se benefician con la estadificación axilar mediante mapeo linfático con biopsia de ganglio centinela para evitar así una disección radical de axila o una segunda intervención en caso de no haber estadificado la zona linfoportadora y se haya obtenido y reporte histopatológico definitivo con microinvasión o invasión.

HIPÓTESIS.

Si el tamaño tumoral mayor a 2.5cm de diámetro en mujeres con diagnóstico de CDIS mamario esta en relación a un mayor riesgo de microinvasión e invasión, entonces esta también en relación a un mayor porcentaje de metástasis ganglionares axilares.

DISEÑO DEL ESTUDIO.

Retrospectivo y observacional

UNIVERSO DE TRABAJO.

Servicio de Tumores de Mama de la Unidad Médica de Alta Especialidad de Oncología del Centro Médico Nacional Siglo XXI del Instituto Mexicano del Seguro Social.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN.

- Mujeres con diagnóstico de CDIS mamario corroborado con biopsia.
- Tumores mayores de 2.5cm de diámetro en su eje mayor.
- Haber sido sometidas a mapeo linfático con biopsia de ganglio centinela.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN.

- Se excluirán los casos en los que no se obtenga la información completa necesaria para la emisión y análisis de los resultados.

MATERIAL Y MÉTODO.

Se realizó un estudio retrospectivo de febrero del 2002 a enero del 2005 de la información de pacientes con diagnóstico de CDIS corroborado histológicamente, con tamaño tumoral mayor o igual a 2.5cm en su eje mayor, sin evidencia de microinvasión o invasión atendidas en el servicio de Tumores Mamarios del Hospital de Oncología del Centro Medico Nacional Siglo XXI y que fueron sometidas a mapeo linfático con biopsia del ganglio centinela con técnica de colorante azul patente, con radiofármaco y utilización transoperatoria de sonda gamma o bien con método combinado utilizando ambas técnicas para la identificación del ganglio centinela. Los ganglios centinela fueron evaluados con impronta o cortes por congelación de manera transoperatoria y en casos de duda con tinción inmunohistoquímica para marcadores de citoqueratina en el estudio definitivo. En caso de obtener positividad a metástasis en el ganglio centinela, se completó la disección radical de axila para la adecuada etapificación y tratamiento de la zona linfoportadora.

En relación al procedimiento quirúrgico, las pacientes fueron sometidas a cirugía conservadora o mastectomía simple seleccionando a las candidatas de manera individualizada y considerando las contraindicaciones absolutas y relativas del manual de normas y procedimientos del servicio de Tumores Mamarios de la UMAEOCMN SXXI que a continuación se mencionan:

Las contraindicaciones para tratamiento conservador de mama son:

Absolutas:

- Radioterapia previa a la pared costal.
- Posibilidad de radioterapia durante el embarazo.
- Microcalcificaciones difusas de apariencia sospechosa o malignas en la mamografía.
- Enfermedad multicéntrica.
- Deseo de la paciente de cirugía radical.

Relativas:

- Enfermedad multifocal que requiere dos o más incisiones quirúrgicas separadas.
- Enfermedades del tejido conectivo especialmente esclerodermia y lupus.
- Tumores mayores de 4 cm.
- Margen positivo focal.

En las pacientes sometidas a cirugía conservadora, el margen quirúrgico aceptado como adecuado para la resección de un CDIS es entre 1 y 10 mm, el margen menor de 1mm es inadecuado y mayor de 10 mm es deseable, pero puede implicar un impacto en el resultado cosmético. Basados igualmente en el manual de normas y procedimientos del servicio, que a su vez se sustenta en los ensayos clínicos de alto nivel de evidencia se indicó que radioterapia como tratamiento adyuvante a todos los casos con CDIS mayores de 0.5 cm tratados con cirugía conservadora.

En aquellos casos en los que se detecto microinvasión o invasión en el reporte histopatológico final, fueron etapificados y en base a ello recibieron el tratamiento adyuvante a base de quimioterapia, radioterapia y/o hormonoterapia.

CONSIDERACIONES ÉTICAS.

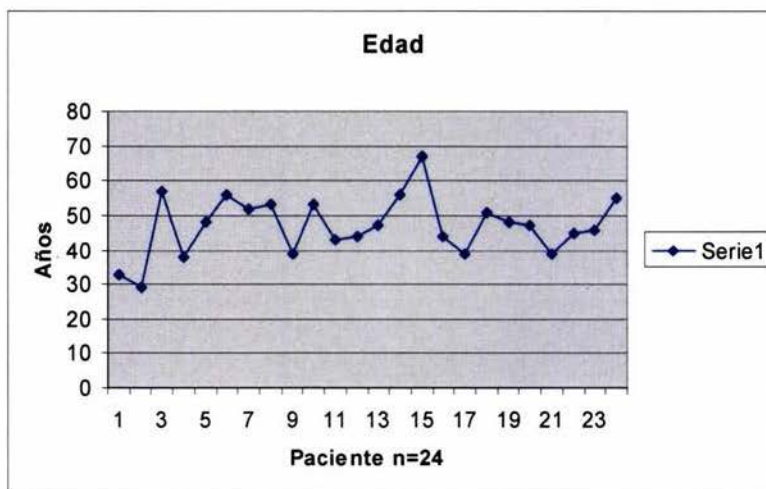
El presente estudio no requiere de ninguna consideración ética en especial por ser un análisis retrospectivo. Todas las pacientes atendidas en el servicio de tumores de mama que son sometidas a una intervención quirúrgica firman de autorizado la hoja de programación quirúrgica una vez que le son explicados los riesgos del procedimiento.

RESULTADOS.

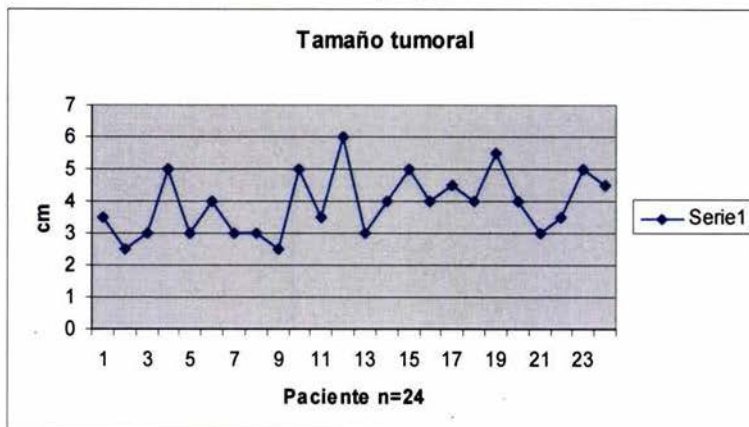
a)Generales:

Se incluyeron un total de 24 pacientes del sexo femenino y con diagnóstico corroborado por biopsia (excisional, incisional o por aguja cortante) de carcinoma ductal in situ mamario, con una mediana de edad de 47 años (rango, 29-67años) (**Gráfica 2**). La mediana de tamaño tumoral fue de 4cm en su eje mayor, con rango de 2.5 a 6cm, en la **gráfica 3** se demuestra el tamaño tumoral por paciente.

Gráfica 2: Edad al momento del diagnóstico y tratamiento



Gráfica 3: Tamaño tumoral en cm por paciente

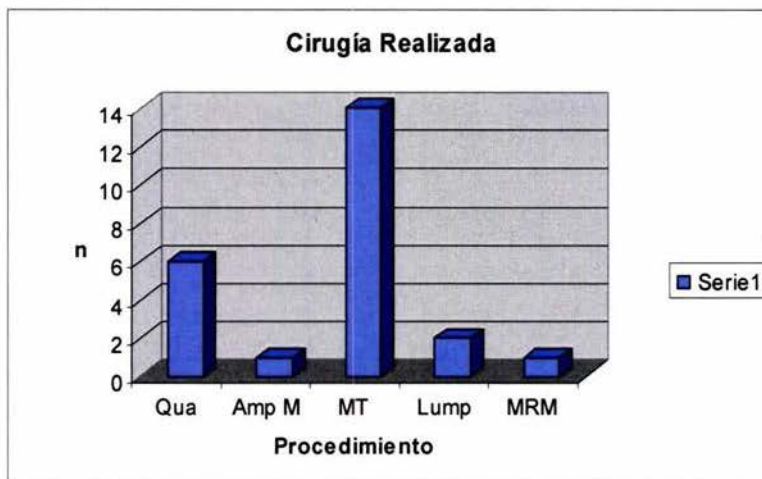


Mediana 4cm
Rango 2.5 – 6cm

b) Procedimiento quirúrgico:

Todas las pacientes fueron sometidas a tratamiento local ya sea con cirugía mamaria conservadora o mastectomía simple (Gráfica 4) y mapeo linfático con biopsia del ganglio centinela.

Gráfica 4: Procedimiento quirúrgico



Qua = Cuadrantectomía
Amp M = Ampliación de márgenes
MT = Mastectomía total
Lump = Lumpectomía
MRM = Mastectomía radical modificada

El mapeo linfático se realizó con método de colorante azul patente o con radiocoloide y sonda gamma combinado con colorante azul patente, el material radioactivo utilizado fue el coloide de renio. En aquellas pacientes en las que se utilizó radiocoloide, se les practicó 18-24hrs previas a la intervención quirúrgica la inyección peritumoral del coloide de renio y posteriormente tomas de imagen para linfogamagrafía, marcando con tinta indeleble a nivel cutáneo guiado por sonda gamma el sitio radioactivo.

El colorante azul patente es inyectado 10 minutos previos al procedimiento ya sea peritumoral o periareolar. Durante el procedimiento quirúrgico, todos los ganglios azules se excinden para biopsia por considerarse centinelas, así mismo a las pacientes a la que se les fue inyectado el radiocoloide, se les rastrea las zonas linfoportadoras mamarias en búsqueda de áreas de mayor radioactividad denominándose “puntos calientes”, al igual que los ganglios azules, todas los puntos calientes deben biopsiarse por considerarse centinelas. De los 24 pacientes, a 17 se les realizó el mapeo linfático con técnica combinada colorante/radiocoloide y a 7 solo con colorante. En todos los casos se halló al menos un ganglio centinela, el promedio fue de 2.25 ganglios centinela hallados por paciente.

c)Análisis Histopatológico:

Al análisis histopatológico de la pieza operatoria del producto de la cirugía conservadora o de la mastectomía total, se reportó microinvasión (T1mic) en el 29% de los casos (7/24) e invasión en el 12.5% de los casos (3/24), de manera que cambió en

diagnóstico inicial de CDIS mamario en el 41.5% de los pacientes con lesiones mayores de 2.5cm.

Tres pacientes, es decir 12.5% presentaron metástasis en ganglio centinela, los tres casos en forma de micrometástasis, es decir como depósitos de tumor mayor de 0.2mm pero no mayor de 2.0mm en su dimensión mayor con evidencia histológica de actividad maligna (como proliferación o reacción estromal) y son clasificadas según la AJCC como pN1mi. A esas tres pacientes les fue completada una disección radical de axila y el resto de los ganglios linfáticos fueron analizados, no encontrando evidencia de actividad tumoral en ningún otro ganglio, es decir solo el ganglio centinela fue el único positivo. En 2/3 pacientes con ganglio centinela positivo tenían microinvasión en la lesión primaria de manera que quedaron clasificados como pT1micN1mi, etapa IIA y la otra paciente tenía evidencia histológica de invasión en la lesión primaria de 5cm de diámetro, finalmente quedando estadificado como pT2N1mi, etapa IIB.

Tabla 1: Análisis histopatológico

Diagnóstico inicial CDIS	Diagnóstico final CDIS = 14		Metástasis en Ganglio centinela
24	Microinvasión 7 (29%)	Invasión 3 (12.5%)	3 (12.5%)

CONCLUSIONES.

En el presente trabajo se demuestra la alta incidencia de microinvasión (29%) y de invasión (12.5%) en CDIS que se diagnostica en tumores mayores de 2.5cm de diámetro. Esta información sustenta la importancia de la evaluación ganglionar del CDIS en tumores mayores de 2.5cm de diámetro con mapeo linfático y biopsia del ganglio centinela, en esta serie de 24 pacientes el 12.5% (3/24) presentaron metástasis axilares diagnosticadas en ganglio centinela, todos ellos en forma de micrometastasis, cuyo significado clínico y potencial metastático aun no es bien claro. En los tres casos con metástasis ganglionares se demostró microinvasión o invasión en el estudio definitivo de la pieza operatoria de la lesión primaria, es decir, ningún paciente con diagnóstico final de CDIS puro tuvo metástasis ganglionares independientemente del tamaño de la lesión.

DISCUSION.

El CDIS representa el 3.38% del total de las neoplasias malignas mamarias en México según el registro histopatológico de neoplasias malignas nacional,^[17] de ellos la mayoría se diagnostica como lesión palpable debido a la carencia de un programa nacional adecuado para tamizaje de cáncer mamario. Por ello, es importante considerar los hallazgos del presente trabajo que demuestra la alta incidencia de microinvasión, invasión y metástasis axilares ganglionares en pacientes con diagnostico inicial de CDIS con tumores mayores de 2.5cm de diámetro.

Ningún paciente con diagnóstico final de CDIS puro presento metástasis en ganglio centinela independientemente del tamaño de presentación. Existen reportes en la literatura que no sugieren como manejo estándar el mapeo linfático en pacientes con CDIS ^[14-16] y es precisamente debido a la nula o baja incidencia de metástasis ganglionares en CDIS puro, sin embargo en muchas ocasiones no es posible el estudio histopatológico completo de la lesión primaria debido a que a menudo el diagnostico se hace en biopsia incisional o con aguja cortante, principalmente en lesiones voluminosas, lo cual nos impide conocer si es que existe microinvasión o invasión, que de existir alguna de ellas estaríamos obligados a llevar a la paciente a un segundo procedimiento quirúrgico para estadificar la región axilar.

**ESTA TESIS NO SALE
DE LA BIBLIOTECA**

El carcinoma ductal microinvasor es aparentemente una lesión poco frecuente, que representa menos del 1% del total de los carcinomas mamarios, aunque es pertinente mencionar ante la carencia de una clara definición de ésta entidad hasta hace unos años, es esperado encontrar información discordante en la literatura en relación al comportamiento biológico de esta neoplasia.^[18] La incidencia reportada de metástasis a ganglios axilares en casos asociados a microinvasión varía entre el 0 y el 20%, en nuestra serie fue del 28% (2/7). Aunque los estudios sugieren que el carcinoma microinvasor es una lesión extremadamente favorable, algunas muertes relacionadas a cáncer se han reportado de pacientes con ganglios positivos.^[19,20] El pronóstico global del CDIS-M es bueno, con supervivencia a 5 años de entre 97 y 100%.^[21,22] En un estudio, el CDIS-M fue comparado con un grupo similar de CDIS sin microinvasión y con un grupo de mujeres con carcinoma mamario invasor sin ganglios metastáticos. Todas fueron tratadas con lumpectomía y radioterapia, la supervivencia del grupo con CDIS-M fue intermedia entre los otros dos grupos.^[22]

Existen varios estudios que apoyan la evaluación quirúrgica de la axila en presencia de CDIS-M, Giuliano y colaboradores^[23] en el centro de cáncer John Wayne, publico una serie de 14 pacientes con CDIS-M en la que las pacientes fueron sometidas a mapeo linfático con biopsia del ganglio centinela. Ellos descubrieron el involucro metastático axilar en 2 (14%). Los ganglios fueron examinados con tinción de hematoxilina y eosina así como con tinción inmunohistoquímica. A ambos pacientes se les completo la disección

radical de axila sin encontrar metástasis ganglionares adicionales en el resto de la linfadenectomía. Aunque la muestra es pequeña por el número de pacientes, este estudio fue uno de los primeros en confirmar la factibilidad de la biopsia del ganglio centinela en pacientes con CDIS-M.

Un grupo en el centro de cáncer Memorial Sloan Kettering analizó prospectivamente a 31 mujeres con CDIS-M que igualmente fueron sometidas a mapeo linfático con biopsia de ganglio centinela, los ganglios obtenidos fueron teñidos con hematoxilina y eosina así como con inmunohistoquímica. De estas 31 mujeres, 3 (10%) tuvieron ganglio centinela positivo, 2 de esas 3 fueron positivas solo por inmunohistoquímica. Los autores también apoyan la realización de mapeo linfático con biopsia de ganglio centinela en mujeres con CDIS-M.^[13] Cox y colaboradores^[1] encontraron una incidencia del 20% de metástasis ganglionares en pacientes con CDIS-M y sugieren que no existe algún grupo de pacientes de bajo riesgo a quienes se les pueda evitar de manera segura la evaluación quirúrgica de la región axilar.

Comparando los resultados previos con los obtenidos en el presente trabajo, se apoya la necesidad de la evaluación quirúrgica de la región axilar mediante mapeo linfático y biopsia de ganglio centinela en pacientes con CDIS-M. Sin embargo, como se menciono antes no es factible en muchos casos conocer previo al tratamiento definitivo local del primario la presencia del componente microinvasor. Debido a la alta probabilidad de la

coexistencia de microinvasión e invasión en CDIS con lesiones palpables mayores de 2.5cm, recomendamos realizar mapeo linfático y biopsia de ganglio centinela a ese grupo de pacientes. Lo cual es apoyado por nuestros resultados, en donde el 29% de los CDIS tienen componente de microinvasión (7/24) y de ellos 2 (28%) tuvieron micrometástasis ganglionares en tinción de hematoxilina y eosina. En el mismo sentido, a 3 de 24 pacientes con CDIS y lesiones mayores de 2.5cm se les demostró al análisis histopatológico de la pieza quirúrgica definitiva la presencia de invasión y uno de ellos con la presencia de micrometástasis axilares.

A los tres pacientes que se les detecto la presencia de micrometástasis axilares en la biopsia del ganglio centinela, se les fue sometidas a diseccion radical de axila, sin obtener la presencia de otro ganglio positivo en el resto de la linfadenectomía en ningún caso. Si bien es cierto que aun no se define con claridad el significado clínico de la presencia de micrometástasis axilares en ganglio centinela, hasta que no sea clarificado tal concepto consideramos pertinente realizar en esos pacientes la disección radical axilar

Debido a que el CDIS es un precursor del carcinoma mamario invasor y a que comparte algunas características biológicas de la enfermedad invasiva, es importante su reconocimiento como producto de acciones preventivas, principalmente mediante la mamografía de tamizaje.

BIBLIOGRAFÍA.

- 1.- Cox CE, Nguyen K, Gray RJ, et al. Importance of lymphatic mapping in ductal carcinoma in situ (DCIS) : Why map DCIS ? *Am Surg* 2001;67:513-21
- 2.- Adamovich TL, Simmons RM. Ductal carcinoma in situ with microinvasion. *Am J Surg* 2003;186:112-6
- 3.- Manual de Normas y Procedimientos 2005. UMAE Oncología Centro Médico Nacional Siglo XXI. IMSS.
- 4.- Burstein HJ, Polyak K, Wong JS, Lester SC, Kaelin CM. Ductal carcinoma in situ of the breast. *N Engl J Med* 2004;350:1430-41
- 5.- American Joint Committee on Cancer (AJCC) cancer staging manual. Philadelphia: Lippincott-Raven; Sixth Edition 2002.
- 6.- Silver SA, Tavassoli FA. Ductal carcinoma in situ with microinvasion. *Breast J* 1998;344-8
- 7.- Silverstein MJ, Waisman JR, Gamagami P, et al. Intraductal carcinoma of the breast (208 cases) : clinical factors influencing treatment choice. *Cancer* 1990;66:102-8
- 8.- Lagios MD, Margolin FR, Westdahl PR, Rose MR. Mammographically detected duct carcinoma in situ. *Cancer* 1989;63:618-24
- 9.- Simmons RM, Osborne M. The evaluation of high risk and preinvasive breast lesions and the decision process for follow up and surgical intervention. *Surg Oncol* 1999;8:55-65
- 10.- Silverstein MJ, Gierson ED, Watsman JR, et al. Predicting axillary node positive in patients with invasive carcinoma of the breast by using combination of T category and palpability. *J Am Coll Surg* 1995;180:700-4
- 11.- Fuhrman GM. Sentinel lymph node mapping and biopsy for ductal carcinoma in situ and other controversial indications. *Am Surg* 2004;70:403-6
- 12.- Pendas S, Dauway E, Giuliano R, et al. Sentinel node biopsy in ductal carcinoma in situ patients *Ann Surg Oncol* 2000;7:15-20
- 13.-Klauber-DeMore N, Tan LK, Liberman L, et al. Sentinel lymph node biopsy: Is it indicated in patients with high-risk ductal carcinoma-in-situ and ductal carcinoma-in-situ with microinvasion? *Ann Surg Oncol* 2000;7:363-42

- 14.- Kelly TA, Kim JA, Patrick R, et al. Axillary lymph node metastases in patients with final diagnosis of ductal carcinoma in situ. *Am J Surg* 2003;186:368-70
- 15.- Intra M, Veronesi P, Mazzarol C, et al. Axillary sentinel lymph node biopsy in patients with pure ductal carcinoma in situ of the breast. *Arch Surg* 2003;138:309-13
- 16.- Farkas EA, Stolier AJ, Teng SC, et al. An argument against routine sentinel node mapping for DCIS. *Am Surg* 2004;70:13-8
- 17.- Registro histopatológico de neoplasias malignas 2001. Dirección General de epidemiología.
- 18.- Silver SA, Tavassoli FA. Mammary ductal carcinoma in situ with microinvasion. *Cancer* 1998;82:2382-90
- 19.- Schuh ME, Nemoto T, Penetrante RB, Rosner D, Dao TL. Intraductal carcinoma: análisis of presentation, pathologic findings, and outcome of disease. *Arch Surg* 1986;121:1303-7
- 20.- Silverstein MJ, Rosser RJ, Gierson ED, et al. Axillary lymph node dissection for intraductal breast carcinoma: is it indicated? *Cancer* 1987;59:1819-24
- 21.- Wong JH, Kopland KH, Morton DL. The impact of microinvasion on axillary node metastases and survival in patients with intraductal breast cancer. *Arch Surg* 1990;125:1298-302
- 22.- Solin LJ, Fowble B, Yeh IT, et al. Microinvasive ductal carcinoma of the breast treated with breast-conserving surgery and definitive irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1992;23:961-8
- 23.- Zavotsky J, Hansen N, Brennan MB, et al. Lymph node metastasis from ductal carcinoma in situ with microinvasion. *Cancer* 1999;85:2439-43

HOJA DE RECOLECCION DE DATOS DE PACIENTES CON CANCER DE MAMA
 UMAE DE ONCOLOGÍA, CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI.

Nombre _____ _____	REPORTE DE PATOLOGIA VARIEDAD HISTOLOGICA _____ _____
Edad _____	_____
Afiliación _____	_____
BIOPSIA PREVIA ANTES DE LA CIRUGÍA. Si ___ No ___.	_____
ESTADIFICACION TNM T _____ N _____ pT _____ ESTADIO _____ pN _____	
Cirugía _____ fecha _____ Día mes año	
<ol style="list-style-type: none"> 1. Mastectomía total 2. Cuadrantectomía. 3. Lumpectomía. 4. Otra _____. 	COMPROMISO DE LOS GANGLIOS AXILARES Ganglios metastásicos _____ Número de ganglios extirpados _____.
	Microinvasión si _____ no _____
	Invasión si _____ no _____.
Localización del tumor primario: Derecha _____ Izquierda _____ Tamaño del tumor _____ cm.	
Mapeo linfático no ___ si ___ Número de ganglios centinela _____. Método: _____. 1. Azul patente, 2. Gamma, 3. ambos	