

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POS/GRADO

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
UNIDAD MÉDICA DE ALTA ESPECIALIDAD EN ONCOLOGÍA
CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI

**MAPEO LINFÁTICO Y BIOPSIA DE GANGLIO CENTINELA
EN CANCER DE MAMA LOCORREGIONALMENTE AVANZADO**

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:
CIRUJANO ONCÓLOGO

PRESENTA:

DR. JOSÉ MANUEL TROCHE GUTIÉRREZ

ASESORES:

DR. SINUHÉ BARROSO BRAVO
DR. GABRIEL GONZALEZ AVILA

MEXICO, DF. FEBRERO 2007



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.

DEDICATORIAS

A DIOS Por permitirme conservar la fe y estar conmigo en todo momento.

A mis padres Gonzalo y Oliva por darme la vida, educación y principios que son la base para el triunfo y felicidad.

A Carmen, Luis y Carlitos, hermanos, amigos y compañeros con quienes siempre compartiré triunfos y fracasos incondicionalmente.

A Chaly mi esposa por todo su amor, comprensión, paciencia y apoyo, llegaste en el momento preciso a mi vida llenándola de alegría, basta una sonrisa tuya.

A mi pequeño Diego, eres la motivación de todos los días, esperando ser un buen padre.

A mis maestros y pacientes quienes me han compartido sus conocimientos y experiencias.

Estoy muy ORGULLOSO de todos. GRACIAS

ÍNDICE

I-	INTRODUCCIÓN_____	6
II-	RESUMEN_____	7
III-	ANTECEDENTES_____	10
IV-	PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA_____	15
V-	HIPÓTESIS_____	16
VI-	OBJETIVOS_____	17
VII-	MATERIAL Y METODOS_____	18
	• 1- DISEÑO_____	18
	• 2- UNIVERSO DEL TRABAJO _____	18
	• 3- MUESTREO Y TAMAÑO DE LA MUESTRA_____	18
	• 4- CRITERIOS DE SELECCIÓN _____	18
	-INCLUSIÓN_____	18
	-EXCLUSIÓN_____	18
	• 5- DEFINICIÓN DE VARIABLES_____	19
	• 6- PROCEDIMIENTO_____	22
	• 7- ANÁLISIS ESTADÍSTICO_____	24
VIII-	CONSIDERACIONES ETICAS_____	25
IX-	RESULTADOS_____	26
X-	DISCUSIÓN_____	32
XI-	CONCLUSIONES_____	35
XII-	BIBLIOGRAFÍA_____	36
XIII-	ANEXOS_____	38

I- INTRODUCCIÓN

El cáncer de mama es la neoplasia maligna más frecuente en el mundo, se estima una incidencia de 1 millón de casos anuales, causando mas de 370 000 muertes por año. En nuestro país se estiman alrededor de 10 000 casos anuales, representando el segundo lugar como causa de morbilidad y muerte por cáncer en neoplasias malignas de la mujer, solo detrás del cáncer cervico úterino, siendo cada vez más frecuente la presentación en mujeres jóvenes.

El papel del mapeo linfático y estudio del ganglio centinela en pacientes con axila negativa clínicamente, esta bien establecido con estudios publicados desde hace más de 10 años, incluso validados en esta institución, procedimiento que permite disminuir la morbilidad secundaria a la disección radical de axila en pacientes que no presentan metástasis a este nivel.

Actualmente con los protocolos de quimioterapia neoadyuvante para cáncer de mama locorregionalmente avanzado y la respuesta completa del tumor axilar a este tratamiento da lugar a la controversia en cuanto al valor predictivo negativo del mapeo linfático y biopsia del ganglio centinela en pacientes que ya recibieron quimioterapia, situación que en la historia estaba contraindicada, lo cuál es el objetivo del presente estudio. Respondiendo a la necesidad de desarrollar estudios propios aplicados en nuestras pacientes y situaciones particulares, que nos permitan el desarrollo y generación de conocimiento que contribuye al crecimiento de esta institución.

II- RESUMEN

MAPEO LINFÁTICO Y BIOPSIA DE GANGLIO CENTINELA EN CANCER DE MAMA LOCORREGIONALMENTE AVANZADO

El cáncer de mama es el más frecuente en el mundo, los casos loco regionalmente avanzados, reciben quimioterapia neoadyuvante. El estatus histológico de los ganglios linfáticos axilares, indicador pronóstico da lugar al mapeo linfático y Biopsia de ganglio centinela.

Objetivo. Determinar la tasa de falsos negativos en el estudio del Ganglio Centinela en Cáncer de Mama Locorregionalmente Avanzado con respuesta axilar completa posterior a quimioterapia.

Ubicación: Hospital de Oncología de Centro Médico Nacional siglo XXI Instituto Mexicano del Seguro Social.

Diseño. Transversal prospectivo

Sujetos. 17 mujeres, edad promedio; 50 años.

Intervenciones. Se realizó cirugía radical ó conservadora 6 -8 semanas posterior a quimioterapia, mapeo linfático con azul patente, Biopsia de Ganglio Centinela y disección axilar, evaluados a ciegas.

Se calculó sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y negativo. Con significancia estadística en un nivel de 0.05, mediante el programa SPSS versión 12.0.

Resultados: Una mediana de edad de 50 años (24-71). 12 con carcinoma ductal infiltrante (70.5%) y 5 con carcinoma lobulillar infiltrante (29.4%) 12 con etapa IIIA (70.6%) y 5 con IIIB (29.4%) Todas con quimioterapia neoadyuvante. Se identificó el ganglio centinela en 16 pacientes (94.1%) en 1 paciente no se identifico. El estudio transoperatorio del Ganglio Centinela reporto negativo a metástasis en 11(68.75%) y positivo en 5(31.25%). La mediana del total de ganglios disecados fue de 12 (5-24). Una tasa de falsos negativos 18.75%. Sensibilidad del 62.5% y especificidad del 100%, un VPP del 100% y VPN del 72.7%. P= .334 con un RR de 1.44

Conclusión.- Este estudio nos aporta las bases para continuar el periodo de validación en pacientes con estas características hasta lograr un tamaño de muestra suficiente y tomar

decisiones adecuadas, los resultados se sitúan dentro de lo reportado en la literatura mundial, donde los resultados muestran aceptación para la realización de este procedimiento

-Palabras Clave: Ganglio centinela- Cáncer de mama locorregionalmente avanzado

ABSTRACT

LYMPHATIC MAPPING AND SENTINEL NODE BIOPSY IN ADVANCED BREAST CANCER

The breast cancer is the most frequent in the world, the cases advanced, they receive neoadjuvant chemotherapy. The status histologic of the node lymphatic axillary, prognostic factor gives place to the lymphatic mapping and Sentinel Node Biopsy

Objective. Determine the rate of negative false in the study of the Sentinel Node in Breast Cancer Advanced with later complete axillary answer to chemotherapy.

Methods:-location: Hospital of Oncology of National Medical Center XXI century, Mexican Institute of Social Security. Mexico City.

Study Design. Transversal and prospective. Subjects: 17 women, age average; 50 years.

Interventions. Was carried out radical surgery or conservative later 6 -8 weeks to chemotherapy, lymphatic mapping with patent blue, Sentinel Node Biopsy and axillary dissection, evaluated blindly.

It was calculated sensibility, specificity, value positive and negative predictive. With statistical significance in a level of 0.05, by means of the program SPSS version 12.0.

Results: A mean of 50 year-old age (24-71). 12 with ductal carcinoma invasive (70.5%), and 5 with lobular carcinoma invasive, (29.4%) 12 with stage IIIA (70.6%) and 5 with IIIB (29.4%). All with neoadjuvant chemotherapy. The Sentinel Node was identified in 16 patients (94.1%) in 1 patient you don't identify. The study transoperative of the Sentinel Node reported negative to metastasis in 11(68.75%) and positive in 5(31.25%). The mean of total of dissected node was of 12 (5-24). A rate negative false of 18.75%. Sensibility of 62.5% and specificity of 100%, a PPV of 100% and PNV of 72.7%. $P = .334$ with a RR 1.44

Conclusion. This study contributes us the bases to continue the period of validation in patient with these characteristics until to achieve a size of enough sample and to make appropriate decisions, the results are located inside that reported in the world literature, where not yet consent exists in the topic.

Keywords: sentinel node after chemotherapy – Breast Cancer advanced

III- ANTECEDENTES

El estatus histológico de los ganglios linfáticos axilares es el indicador pronóstico más importante para los pacientes con carcinoma de mama, así como un criterio importante para la recomendación del tratamiento complementario local o sistémico ^(1,2). Los niveles I y II de la disección axilar son los disecados usualmente y sigue siendo el tratamiento estándar, sin embargo; está asociado a morbilidad que va del 12-30% dentro de la cuál destaca linfedema, dolor y limitación al movimiento, además la disección linfática axilar formal no tiene un beneficio en pacientes con ganglios patológicamente negativos, como tampoco le confiere una clara ventaja en la sobrevida global ^(3,4); esto ha motivado grandes esfuerzos para desarrollar un método de evaluación de estado ganglionar axilar. Emergiendo el mapeo linfático y biopsia del ganglio centinela (ML + BGC) como un importante y efectiva técnica para resección selectiva de ganglios que han sido afectados por enfermedad metastásica. Una biopsia del ganglio centinela negativo virtualmente excluye la afección linfática de la región ganglionar entera, siendo innecesaria la disección ganglionar axilar en estos casos. El ML + BGC ha sido uno de los mas excitantes avances en el manejo quirúrgico del cáncer de mama desde el advenimiento de la cirugía conservadora.⁽⁵⁾

Estudios iniciales del ML + BGC para pacientes con cáncer de mama fueron publicados hace más de 10 años, en 1993 Krag y colegas ⁽⁶⁾ publicaron resultados del mapeo linfático usando radioisótopo solamente en 14 pacientes, en 1994 Giuliano y colegas⁽⁷⁾ reportó los resultados del ML + BGC usando azul patente en 164 pacientes. La combinación de azul patente y radioisótopos fue hecha por Albertini y cols ⁽⁸⁾ en 1996 con 62 pacientes. Claramente las ventajas de ML + BGC han mostrado resultados satisfactorios.

Durante décadas pasadas, la quimioterapia neoadyuvante ha surgido como una alternativa a la terapia adyuvante en pacientes con cáncer de mama operable y es el tratamiento estándar en pacientes con cáncer de mama localmente avanzado.⁽¹¹⁾

Desde el punto de vista clínico, con la quimioterapia neoadyuvante se ha visto un incremento en la tasa de procedimientos de cirugía conservadora.⁽¹²⁻¹³⁾ Desde el punto de vista biológico, la quimioterapia neoadyuvante provee la oportunidad de ensayar in vivo la quimiosensibilidad del tumor mamario y eventualmente correlacionar la respuesta tumoral con los resultados a largo plazo.⁽¹⁴⁾ Una respuesta completa o parcial del tumor es observada tanto como un 93%^(15,16) de los pacientes y el 23 % de los pacientes con ganglio axilar afectado se logra respuesta completa con la quimioterapia neoadyuvante.⁽¹⁷⁾ Las ventajas de la quimioterapia como tratamiento sistémico primario entre otras es que muestra la evaluación in vivo de la respuesta del tumor primario a los agentes quimioterapéuticos. En este sentido, los pacientes con tumores que no han respondido se les podrá ofrecer regímenes quimioterapéuticos alternativos y los pacientes con tumores que han respondido pueden ser candidatos a manejo quirúrgicos menos agresivos. Como ha quedado demostrado, es capaz de erradicar la metástasis axilar corroborada por biopsia así como el tumor primario en pacientes con Cáncer de Mama Locoregionalmente Avanzado (CMLA), la axila de estos pacientes son a menudo clínica y patológicamente negativos por este tratamiento sistémico primario, estos pacientes en teoría podrían no requerir de disección ganglionar axilar.

Un meta-análisis reportado en 1999 concluye que el ganglio centinela (GC) debe ser identificado en el 97% de los casos, debe reflejar el estatus de la axila en un 97% y debe tener un valor de falsos negativos menor del 5%.⁽⁹⁾ Así mismo una revisión sistematizada del GC en cáncer de mama realizada entre 1992 a 2000 concluye que la

BGC está contraindicada en cáncer de mama localmente avanzado y quimioterapia neoadyuvante.⁽¹⁰⁾

Por otro lado como resultado del Consenso realizado en abril de 2001⁽¹⁸⁾ en Filadelfia⁽⁵⁾ (International Consensus Conference) y posteriormente ratificado por el consenso del National Comprehensive Cancer Network de 2003(NCCN)⁽¹⁹⁾ se afirma que la disección de los niveles I y II axilar es el estudio estándar para etapificar y tratar a los pacientes con cáncer de mama invasor y que los casos de ML y BGC en cáncer de mama localmente avanzado (CMLA) deben ser realizados solo en el marco de trabajos clínicos protocolizados.

Sin embargo estas afirmaciones no necesariamente descartan la utilidad del ML + BGC en CMLA, solo reflejan el estado actual de los estudios que muestran resultados incipientes, cuyo valor de evidencia no es alto.

Existen muchos estudios pequeños que han examinado la eficacia del mapeo linfático y la seguridad de la BGC después de la quimioterapia neoadyuvante.

Breslin T en el 2000 reporta 51 pacientes a los que se realizó BGC posterior a tratamiento neoadyuvante con quimioterapia utilizando doble técnica, sus resultados fueron: identificación del GC en el 84%, 12% de falsos negativos, 93% de valor predictivo negativo, concluyendo que la BGC en pacientes post- quimioterapia es confiable. (20) Haid en 2003 realiza un estudio similar en 33 pacientes con identificación del GC en el 87.9% con un valor predictivo negativo del 100% y una tasa

de falsos negativos del 0%, reportando como confiable la BGC en pacientes post-quimioterapia. (22)

Mamounas EP y colaboradores reportan en 2005 los resultados del NSABP –B-27, estudio multicéntrico que incluyó a 428 pacientes con CMLA con quimioterapia neoadyuvante sometidos a BGC con doble técnica, reportando 84.8% de identificación del GC, con una tasa de falsos negativos del 10.7% (15 pacientes). (24)

En contraparte, Nason K y colaboradores en 2001 reportan un 33% de falsos negativos en BGC en pacientes con cáncer de mama locorregionalmente avanzado con identificación del GC en el 86.7%. (21) Stearns en 2002 reporta 14% de falsos negativos en 34 pacientes incluidas con un 85% de identificación del GC. (23) Estos últimos autores concluyen que no es confiable la realización de BGC en pacientes post-quimioterapia.

Como se observa en los estudios arriba comparados, estos incluyen pacientes con cáncer de mama operable y localmente avanzado, reportándose una gran variabilidad significativa de tasas de éxito en la identificación del GC y en la tasa de falsos negativos. En vista de que los grupos de pacientes incluidos son heterogéneos las conclusiones deben ajustarse a una estratificación de subgrupos.

Además de que cuando los estudios son pequeños (entre 30 y 50 pacientes) los resultados son altamente variables y en ocasiones crea potenciales conclusiones erróneas.

El estado actual del ML + BGC en CMLA sobre su precisión y viabilidad los números indican que se encuentran estos dos valores semejantes a los reportados en carcinoma invasor sin terapia adyuvante. Probablemente el efecto de la quimioterapia sobre los canales linfáticos y una respuesta diferenciada del ganglio centinela sobre los ganglios no-centinela puedan explicar los altos valores de falsos negativos en algunas series, pero esta inferencia teórica no tiene sustento válido actual. Sin embargo en el estudio multicéntrico de Mamounas se concluye que el concepto de ganglio centinela puede ser aplicable y útil en los pacientes con cáncer de mama que han recibido quimioterapia neoadyuvante. (24)

Actualmente en el mundo se reportan más de 1 000 000 de casos nuevos anuales, con más de 370 000 muertes por año, en México de acuerdo al registro histopatológico de neoplasias malignas se reportan alrededor de 10 000 casos por año con un promedio de 3500 muertes anuales. (25) En el servicio de tumores de mama del Hospital de oncología de Centro Médico Nacional Siglo XXI del Instituto mexicano del seguro social se atienden alrededor de 1300 casos de primera vez por año. En 2003 la proporción por etapa fue la siguiente: Etapa 0- 3%, Etapa I 7%, Etapa II 61%, Etapa III 28%. Este último, nos habla de un porcentaje de pacientes que en teoría recibirán tratamiento neoadyuvante con quimioterapia antes de someterse a tratamiento quirúrgico.

IV- PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El mapeo ganglionar con biopsia del ganglio centinela ha surgido como una opción para evitar la disección axilar en pacientes con cáncer de mama operable, este procedimiento se está presentando como una posible alternativa en los pacientes que reciben quimioterapia neoadyuvante, los estudios hasta la actualidad tienen una gran variabilidad en la identificación de falsos negativos resultando en conclusiones inconsistentes acerca de lo apropiado de esta técnica en este grupo de pacientes. Probablemente el efecto de la quimioterapia sobre los canales linfáticos y una respuesta diferenciada del ganglio centinela de los ganglios no centinelas puedan explicar los altos valores de falsos negativos, pero esta inferencia teórica no tiene sustento válido actual.

Planteamos por lo tanto realizar un estudio de investigación prospectivo que muestre cuál es la tasa de falsos negativos de ganglio centinela en cáncer de mama locorregionalmente avanzado en el Hospital de Oncología del Centro Médico Nacional Siglo XXI , en la Ciudad de México?

VI- OBJETIVOS

General

- Determinar la tasa falsos negativos en el estudio del Ganglio centinela en pacientes con cáncer de mama locorregionalmente avanzado que han recibido quimioterapia neoadyuvante y presentan respuesta axilar completa

Específicos

- Conocer el porcentaje de identificación del Ganglio centinela en pacientes con cáncer de mama locorregionalmente avanzado que han recibido quimioterapia neoadyuvante.
- Determinar el valor predictivo positivo y negativo en el estudio patológico del ganglio centinela en relación al estado ganglionar de la disección axilar en las pacientes estudiadas.
- Identificar las condiciones que pueden afectar la detección del Ganglio Centinela en pacientes con cáncer de mama locorregionalmente avanzado posterior a quimioterapia neoadyuvante.

V- HIPOTESIS

La tasa de falsos negativos en el estudio histopatológico del Ganglio centinela de pacientes con CMLA en relación al estado patológico del resto de los ganglios axilares es menor al 10%

VII- MATERIAL Y MÉTODOS

El presente estudio se realizó en la Unidad de Medicina de Alta Especialidad en Oncología del Centro Médico Nacional Siglo XXI del Instituto Mexicano del Seguro Social, en la ciudad de México, Distrito Federal.

1- DISEÑO DEL ESTUDIO

Es de tipo transversal prospectivo.

2- UNIVERSO DE TRABAJO

Formado por pacientes con Cáncer de mama locorregionalmente avanzado atendidas en el servicio de tumores de mama de este hospital.

3- MUESTREO Y TAMAÑO DE LA MUESTRA

El estudio incluye la selección consecutiva de pacientes del periodo de enero de 2005 a octubre de 2006.

4- CRITERIOS DE SELECCIÓN

-INCLUSIÓN

-Mujeres con cáncer de mama locorregionalmente avanzado que cuenten con reporte histopatológico oficial emitido por el Departamento de Patología del Hospital confirmando la neoplasia.

-Tratadas con quimioterapia como tratamiento sistémico primario

-Con respuesta clínica y /o radiológica completa a nivel axilar

-EXCLUSIÓN

-Pacientes que recibieron radioterapia antes del procedimiento quirúrgico.

-Histología de tipo inflamatorio.

-Pacientes con cicatriz quirúrgica de biopsia mayor a 6 cm. de longitud.

5- DEFINICION DE VARIABLES

- VARIABLE INDEPENDIENTE

Ganglio Centinela:

Definición conceptual: es el primer ganglio que recibe el drenaje linfático de un tumor siendo el más probable que presente metástasis en forma primaria. El estado histológico del ganglio centinela refleja el de los restantes ganglios del área de drenaje regional.

Definición operativa: es la obtención quirúrgica guiada por gamma sonda y azul patente de cualquier ganglio que tiña de azul, azul y caliente o solo caliente para su análisis histopatológico con hematoxilina y eosina, de ser metastásico se considerará positivo.

- VARIABLE DEPENDIENTE

Disección axilar:

Definición conceptual: es el vaciamiento ganglionar quirúrgico de la axila de los niveles I y II, solo en los casos de compromiso del nivel III también son resecaados.

Definición operacional: procedimiento quirúrgico inmediatamente posterior a la BGC como parte del manejo integral de la paciente (mastectomía total o cirugía conservadora) con vaciamiento ganglionar de los niveles I y II axilares en el mismo tiempo quirúrgico.

Representa el estándar de oro y se identificaran como positivo ó negativo a metástasis de acuerdo al informe de patología

Escala de medida: Dicotómica.

Cáncer de mama localmente avanzado:

Definición conceptual: es aquel tumor que en su presentación inicial son grandes (>5 cm.) y/o que presentan afectación linfática regional extensa sin evidencia de enfermedad metastásica a distancia. Estas pacientes tienen enfermedad en estadio III según la AJCC.

Definición operacional: es la paciente con etapificación clínica IIIA o mayor.

Mapeo linfático:

Definición conceptual: es la identificación por centellografía del drenaje axilar de la mama a través de un elemento radio marcado infiltrado peri tumoral o peri areolarmente por imágenes estáticas escintigráficas en gamma cámara con proyecciones anterior, lateral y oblicua marcándose además la piel que está por encima de la primera detección.

Definición operacional: el mismo que la conceptual.

Tratamiento Sistémico Primario:

Definición conceptual: Es el tratamiento a base de quimioterapia inicial que recibe una paciente con cáncer de mama dentro del plan de manejo establecido.

Definición operacional: Esquema de quimioterapia empleado como manejo inicial (neoadyuvante) como parte integral del tratamiento planeado para la paciente con cáncer de mama localmente avanzado.

Respuesta tumoral:

Definición conceptual: es el grado de respuesta del tumor al tratamiento sistémico primario medido en porcentaje de reducción del tamaño en relación al previo al tratamiento.

Definición operacional: el mismo que el conceptual, catalogando 3 categorías: respuesta completa: 100% de remisión, sin evidencia de tumor posterior al tratamiento sistémico primario. Respuesta parcial: más del 50% de remisión posterior al tratamiento sistémico primario. Sin respuesta: menor del 50% de remisión o progresión de la misma.

Respuesta ganglionar:

Definición conceptual: es el grado de respuesta de la metástasis axilar al tratamiento sistémico primario medido en porcentaje de reducción del tamaño en relación al previo al tratamiento.

Definición operacional: el que el conceptual, catalogando 3 categorías igual al de la respuesta tumoral.

6- PROCEDIMIENTO

Se formó un grupo de pacientes con diagnóstico de cáncer de mama locorregionalmente avanzado con etapas clínicas; T3 N1 M0 (IIIA) o T4 N0 M0 (IIIB) excepto el de tipo inflamatorio) previos a la Quimioterapia, eligiendo para el presente estudio los casos con respuesta clínica axilar completa. A partir de la evaluación post quimioterapia fueron sometidos a tratamiento quirúrgico de acuerdo a las características propias del tumor y de la paciente, ya sea tratamiento conservador ó radical, realizado de 6 a 8 semanas posterior al término del tratamiento neoadyuvante.

A las pacientes incluidas se les realizó mapeo linfático más biopsia de ganglio centinela seguido de disección axilar de los niveles I y II. Los pacientes elegidos con respuesta clínica a nivel axilar completa fueron evaluados preoperatoriamente con tele de tórax, pruebas de función hepática, biometría hemática, ultrasonido hepático y gammagrama óseo. Ultrasonido axilar evaluando el estatus ganglionar postquimioterapia.

La corroboración histopatológica se realizó con biopsia por aspiración con aguja fina, tru cut y en su caso biopsia incisional menor de 6 cm. de longitud. Se realizó revisión de laminillas en aquellas pacientes en las que la biopsia fue realizada fuera del hospital. Todas las pacientes fueron evaluadas por un equipo multidisciplinario antes y después la quimioterapia administrada, el Servicio de Oncología Médica indico con plena libertad el esquema de tratamiento inicial.

El mapeo linfático se realizó con inyección peritumoral ó periareolar de azul patente, 1-2 ml 5 minutos previos a la cirugía, solo o en combinación con la inyección al mismo sitio con coloide de sulfuro marcado con tecnecio 99 18 a 24 horas previas al evento quirúrgico. Los pacientes fueron infiltrados peritumoral y en los pacientes con tumor no palpable intradérmico periareolar. Los ganglios detectados con azul patente

y/o con sonda gamma intraoperatoria fueron identificados como Ganglio Centinela mediante incisión axilar en caso de cirugía conservadora mamaria o como parte de la mastectomía radical modificada, en todos los pacientes se completó la disección axilar formal para su evaluación ciega por el Servicio de Patología.

7- ANÁLISIS ESTADÍSTICO

A partir de la recopilación de los datos en una hoja de captura electrónica (anexo 2) se realizó su análisis mediante estadística descriptiva, utilizando frecuencias simples y proporciones para variables cualitativas, mientras que para variables cuantitativas normalidad para definir mediana ó promedio. Para la comparación de variables se utilizó X^2 para dos grupos independientes.

Se calculó sensibilidad, especificidad, valores predictivos positivo y negativo, con determinación de efecto de variables confusotas, mediante el modelo de regresión logística. La significancia estadística se fijó en un nivel alfa de 0.05 a dos colas, mediante el programa SPSS versión 12.0.

VIII- CONSIDERACIONES ÉTICAS

El estudio se ajusta a las normas éticas institucionales, con las disposiciones de la Ley General de Salud en materia de experimentación en seres humanos y con la declaración de Helsinki con modificación en el congreso de Tokio, Japón en 1983.

En todos os casos se firmó hoja de consentimiento informado (anexo 1).

IX- RESULTADOS

Se incluyeron un total de 17 pacientes con diagnóstico de cáncer de mama locorregionalmente avanzado tratadas con quimioterapia como tratamiento sistémico inicial, que presentaron respuesta completa a la axila, se sometieron a mapeo linfático más biopsia de ganglio centinela con disección axilar de niveles I y II en forma rutinaria.

Con una mediana de edad de 50 años (rango de 24-71 años). En cuanto al tipo histológico 12 correspondieron a carcinoma ductal infiltrante (70.5%) y 5 con carcinoma lobulillar infiltrante (29.4%). En 13 pacientes (76.5%) se reportó grado tumoral 2, mientras que se presentaron 5 con grado tumoral 3 (23.5%). Se presentaron 12 pacientes con etapa clínica IIIA (70.6%) y 5 pacientes con etapa IIIB que corresponde al 29.4%. El promedio de tamaño del tumor fue de 5.53 cm. (rango de 4-8 cm.). En 6 (35.3%) se presentaron receptores hormonales positivos, en 4 (23.5%) negativos y en la mayoría 7 pacientes (41.2%) no se había determinado aún el estado de los receptores. Únicamente se realizó la determinación del HER 2 Neu en 6 pacientes; 1 positivo, 5 negativos y en 11 pacientes aún sin determinarse. Todas las pacientes se sometieron a tratamiento sistémico primario, el esquema más utilizado (en 14 -82.4%-) fue FEC – 5-fluoracilo, epirrubicina-ciclofosfamida. Mientras que en 3 pacientes se utilizó taxanos. El número de ciclos que se administró con mayor frecuencia fue de 4 (41.2%) con rangos de 3-8 ciclos. El 100% de las pacientes presentó respuesta clínica axilar completa, mientras que para el tumor de la glándula mamaria se presentó respuesta completa y parcial en el 29.4% y 70.6% respectivamente. El ultrasonido axilar solo se realizó en 8 pacientes (47.1%) corroborándose la ausencia de metástasis ganglionares por este método de imagen. En 15 pacientes (88.2%) se realizó mastectomía total más disección ganglionar de niveles I y II, mientras que en 2

(11.8%) pacientes se realizó cuadrantectomía más disección ganglionar de niveles I y II. (Tabla 1 Características del total de pacientes)

Se identificó el ganglio centinela en 16 pacientes (94.1%), no se logró su identificación en una paciente con etapa clínica IIIB que presentaba la particularidad de ser la única paciente que recibió 8 ciclos de quimioterapia. En 10 pacientes (58.8%) el ganglio centinela presentaba las características de ser azul y caliente y únicamente azul en 6 (35.3%) pacientes. (Figura 1). En el 64% (11 pacientes) se identificó 1 ganglio centinela, en 29.4% (5 pacientes) 2 ganglios centinela y en 1 paciente no se identificó ninguno. (Figura 2)

El estudio transoperatorio del Ganglio centinela se reportó negativo a metástasis en 11(68.75%) y positivo en 5(31.25%) pacientes. (Tabla 2)

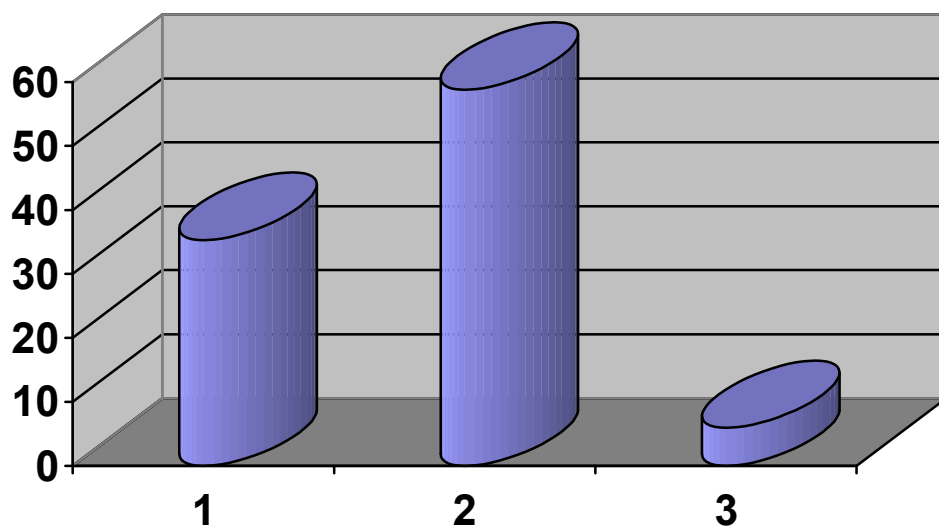
La mediana del total de ganglios disecados de niveles I y II fue de 12 (rango de 5-24) Se presentaron 3 pacientes con falso positivo (18.75%), ningún falso positivo para el estudio transoperatorio. Presentando una sensibilidad del 62.5% con una especificidad del 100%, un Valor predictivo positivo del 100% y un valor predictivo negativo del 72.7%. (Tabla 3) Un valor de Chi – cuadrada de .334 no significativo estadísticamente, con un RR de 1.44 Actualmente todas las pacientes se encuentran libres de enfermedad con una mediana de seguimiento de 7 meses (1.5-17 meses)

Tabla 1. Características de las pacientes con cáncer de mama locorregionalmente avanzado y respuesta clínica axilar completa, sometidos a mapeo linfático, biopsia de ganglio centinela y disección ganglionar.

VARIABLES	$\bar{X} \pm$	n = 17 [n(%)]
EDAD	50 ± 11.51	
TIPO HISTOLOGICO		
DUCTAL INFILTRANTE		12(70.5)
LOBULILLAR INFILTRANTE		5 (29.4)
GRADO TUMORAL		
GRADO 2		13(76.5)
GRADO 3		3(23.5)
ETAPA CLÍNICA		
T2		3(17.6)
T3		9(52.8)
T4		4(29.6)
N1		7(41.2)
N2		10(58.8)
M0		17(100)
IIIA		12(70.6)
IIIB		5(29.4)
TAMAÑO	6cm± 1.068	
RECEPTORES HORMONALES		
POSITIVOS		6(35.3)
NEGATIVOS		4(23.5)
NO REALIZADO		7(41.2)
HER 2 NEU		
POSITIVO		1(5.9)
NEGATIVO		5(29.4)
NO REALIZADO		11(64.7)
ESQUEMA DE QT		
FEC		14(84.4)
TAXANOS		3(17.6)
No DE CICLOS	4±1.46	
RESPUESTA EN MAMA		
PARCIAL		12(70.5)
COMPLETA		5(29.4)
RESPUESTA AXILAR		17(100)
TIPO DE CIRUGIA		
MASTECTOMIA RADICAL		15(88.2)
CUADRANTECTOMIA + DISECCIÓN AXILAR		2(11.8)

Fuente Pacientes

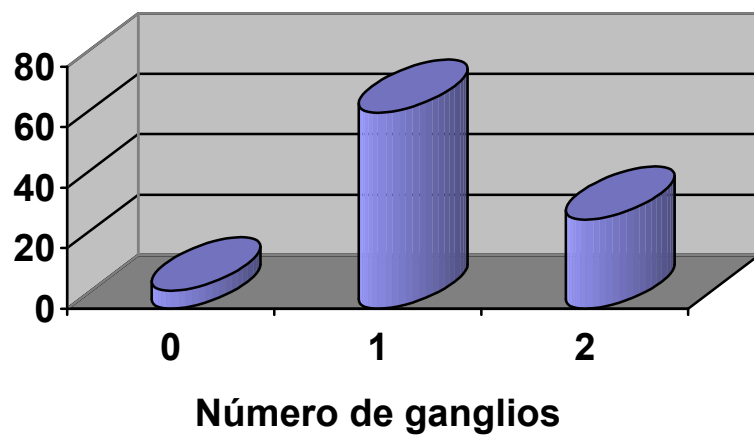
Figura 1 Características del Ganglio Centinela



- 1- Ganglio azul (35.3%)
- Pacientes
- 2- Ganglio azul y caliente (58.8%)
- 3- No identificado (5.9%)

Fuente:

Figura 2. Número de Ganglio Centinela Identificados



5.9% Ninguno
64.7% 1 GC
29.4% 2 GC

Fuente: Pacientes

Tabla 2. Estudio transoperatorio del ganglio centinela

	Frecuencia	Porcentaje
Positivo a metástasis	5	31.25
Negativo a metástasis	11	68.75
Total	16	100

Fuente: Pacientes

Tabla 3. Correlación de estudio histopatológico transoperatorio contra definitivo del estado ganglionar axilar

	ESTUDIO DEFINITIVO			
		+	-	TOTALES
ESTUDIO TRANS- OPERATORIO	+	5 (VP)	0 (FP)	5
	-	3 (FN)	8 (VN)	11
	TOTALES	8	8	16

Fuente: Pacientes

VP- Verdadero Positivo
 FP- Falso Positivo
 FN- Falso Negativo
 VN- Verdadero Negativo

DISCUSIÓN

El cáncer de mama loco regionalmente avanzado es una forma de presentación frecuente en nuestro país, por lo tanto para su manejo gran parte de ellas recibirán quimioterapia neoadyuvante. En el servicio de tumores de mama de este hospital alrededor del 28% de los casos son loco-regionalmente avanzados, siendo a estas el potencial beneficio del estudio. El mapeo ganglionar con biopsia del ganglio centinela se ha incrementado en los últimos años, ha surgido como una opción para evitar la disección axilar en pacientes con cáncer de mama operable, este procedimiento se está presentando como una posible alternativa en los pacientes que reciben quimioterapia neo-adyuvante, los estudios hasta la actualidad tienen una gran variabilidad en la identificación de falsos negativos. Si bien la muestra de nuestro estudio es pequeña representa el seguimiento de casi 2 años de un trabajo prospectivo.

Mitenburg en 1999 en un meta análisis reporta que la BGC debe de predecir en estado ganglionar axilar en el 97% de las pacientes con una tasa de falsos negativos menor al 5%.

El presente estudio refleja los resultados de 17 pacientes sometidos a BGC quienes recibieron tratamiento sistémico inicial, logrando la identificación del ganglio centinela en el 94.1% de los casos ya sea con colorante azul patente ó combinado con la aplicación de radiocoloide auxiliados con la sonda gamma. Cifras mayores a lo reportado en estudios similares. Breslin en el 2000 reporta en 51 pacientes la identificación en el 84% de ellos, Nason y cols en el 2001 logro la identificación del GC en el 86.7%. En la paciente en donde no se identifico el GC presentaba una cicatriz por biopsia previa de 6 cm de longitud hacia cuadrantes externos, además de que fue la única que recibio 8 ciclos de quimioterapia 4 del esquema FEC y 4 de Taxanos, situación que se explica la teoría de la alteración de los canales linfáticos en

relación directa al número de ciclos y dosis de quimioterapia. El promedio de ciclos que recibieron los pacientes fue de 4. Sin embargo no encontramos diferencias significativas en la relación identificación del ganglio centinela y la edad o tamaño del tumor.

Nason en 2001 reporta en el mismo estudio la tasa más alta de falsos negativos en pacientes con estas características, al momento actual con un 33%, Stearns en 2002 reporta 14% de falsos negativos, Mamounas en 2005 en un estudio de 435 pacientes reporta una tasa de falsos negativos del 10% y cifras aún más alentadoras fueron publicadas en 2003 por Haid con 0% de falsos negativos. En nuestro estudio se presentaron 3 casos de falsos negativos correspondiendo al 18.75%. En todos estos pacientes no se realizó ultrasonido axilar que era parte del protocolo de estudio preoperatorio.

Con una sensibilidad del 62.5% y un Valor predictivo negativo del 72.7% cifras que se encuentran por debajo de lo reportado en estudios a nivel mundial.

Importante puntualizar que de los pacientes que se presentan como verdaderos positivos (5) en 3 el único ganglio con metástasis en el reporte definitivo de patología es el ganglio centinela. Mientras que de los 3 pacientes con falso negativo 1 presentó 11 ganglios metastásicos, otro con 2 ganglios metastásicos y el último con 1 ganglio metastásico.

En el análisis se muestra que no existieron diferencias significativas en la tasa de falsos negativos en relación a las características clínicas del paciente, propias del tumor, método del mapeo linfático o la respuesta tumoral a la quimioterapia en la mama afectada. Resultados similares a lo reportado por el NSABP B-27 en 2005

Estos resultados presentan evidencia para sustentar; primero, el alto porcentaje de identificación del ganglio centinela en pacientes que han recibido quimioterapia y en

segundo lugar una tasa de falsos negativos dentro de lo reportado en la literatura mundial con la atenuante de haber recolectado solamente 17 casos, lo que sustenta las bases para continuar realizando este procedimiento en etapa de validación hasta lograr un número significativo de pacientes, intentando así disminuir la tasa de falsos negativos, ofreciendo disminuir las complicaciones que acompañan a una disección axilar, teniendo en cuenta que aproximadamente un 30% de las pacientes que recibe quimioterapia neoadyuvante a base de antraciclinas, ciclofosfamida y taxanos eliminan las metástasis a ganglios axilares. Haciendo hincapié en los criterios de selección para incluir solo a pacientes con respuesta axilar completa al examen clínico, apoyados con ultrasonido axilar.

CONCLUSIÓN

Los resultados a nivel mundial soportan que la BGC es aplicable en pacientes con cáncer de mama con respuesta completa a la axila, con un porcentaje de identificación del ganglio centinela muy similares en relación a pacientes que no han recibido quimioterapia. Sin embargo aun la tasa de falsos negativos es alta.

El presente estudio nos muestra una alta tasa de falsos negativos, con baja sensibilidad y valor predictivo negativo, resultados que sin duda son dependientes de una muestra pequeña de 17 pacientes, en un tiempo de selección de 18 meses, por lo tanto no se puede aceptar aun, la realización del mapeo linfático más biopsia de ganglio centinela para predecir el estado ganglionar axilar, en pacientes con cáncer de mama locorregionalmente avanzado que presentan respuesta completa a la axila después del tratamiento sistémico primario.

Con los resultados se muestra que en la unidad tenemos un alto porcentaje de identificación del ganglio centinela incluso por arriba de lo reportado en la literatura mundial en pacientes con las mismas características.

Sin embargo estos resultados son la base de un estudio-prueba piloto para continuar con la realización del procedimiento en fase de validación hasta lograr un tamaño de muestra representativo que nos pueda orientar a tomar una decisión acertada.

Las modificaciones que aportaría para continuar con esta fase de validación serían:

- Excluir a pacientes que hayan recibido más de 6 ciclos de quimioterapia
- La realización rutinaria y necesaria de ultrasonido axilar preoperatorio y excluir aquellas que por este método de imagen exista sospecha de enfermedad
- La búsqueda del ganglio centinela por doble técnica (azul patente y con radio fármacos apoyados con la gamma sonda)

BIBLIOGRAFIA

1. - Kissin MW, Querci Della Rovere G, Easton D, et al: Risk of lymphoedema following the treatment of breast cancer. *Br J Surg* 1986;73:580-84.
- 2.- Recht A, Houlihan MJ: Axillary lymph nodes and breast cancer: A review. *Cancer* 1995;76:1491-1512.
- 3.- Hladiuk M, Huchcroft S, Temple W, et al. Arm function after axillary dissection for breast cancer; a pilot study to provide parameter estimates. *J Surg Oncol* 1992;50:47-52.
- 4.- Fisher B, Jeong JH, Anderson S, et al. Twenty-five year follow-up of a randomized trial comparing radical mastectomy, total mastectomy and total mastectomy followed by irradiation. *N Engl J Med* 2002;347:567-575.
- 5.- Noguchi M. Sentinel lymph node biopsy and breast cancer. *Br J Surg* 2002;89:21-34.
- 6.- Krag DN, Weaver DL, Alex JC, et al. Surgical resection and radiolocalization of the sentinel lymph node in breast cancer using a gamma probe. *Surg Oncol* 1993;2:335-339.
- 7.- Giuliano AE, Kirgan DM, Guenther JM, Morton DL. Lymphatic mapping and sentinel lymphadenectomy for breast cancer. *Ann Surg* 1994, 220:391-398.
- 8.- Albertini JJ, Lyman GH, Cox C, et al. Lymphatic mapping and sentinel node biopsy in the patient with breast cancer. *JAMA* 1996, 276:1818-1822.
- 9.- Miltenburg DM, Millar C, Karamlov TB, and Brunnicardi FC. Meta-analysis of sentinel lymph node biopsy in breast cancer. *J Surg Res* 1999, 84:138-142.
- 10.- Cantin J, Scarth H, Levine M, Hugi M. Clinical practice guidelines for the care and treatment of breast cancer. *Can Med Ass J* 2001;165(2):166-173.
- 11.- Fisher B, Bryant J, Wolzark N, et al. Effect of preoperative chemotherapy on the outcome of women with operable breast cancer. *J Clin Oncol* 1998;16:2672-85.
- 12.- Fisher B, Brown A, Mamounas E, et al. Effect of preoperative of locoregional disease in women with operable breast cancer: findings from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-18. *J Clin Oncol* 1997;15:2483-93.
- 13.- Bonadonna G, Veronesi U, Brambilla C, et al. Primary chemotherapy to avoid mastectomy in tumors with diameters of three centimeters or more. *J Natl Cancer Inst* 1990;82:1539-45.
- 14.- Fisher B, Mamounas EP. Preoperative chemotherapy: a model for studying the biology and therapy of primary breast cancer. *J Clin Oncol* 1995;13:537-40.

- 15.- Schwartz GF, Birchansky Ca, Komarnicky T, et al. Induction chemotherapy followed by breast cancer for locally advanced carcinoma of the breast. *Cancer* 73;362,1994.
- 16.- Minckwitz G, Dan Costa S, Eiermann W, et al. Maximize reduction of primary breast tumor size using preoperative chemotherapy with doxorubicin and docetaxel. *J Clin Oncol* 17:1999.
- 17.- Kuerer HM, Aysegul AS, Hunt KK, et al. Incidence and impact of documented eradication of breast cancer axillary lymph node metastases before surgery in patients treated with neoadjuvant chemotherapy. *Ann Surg* 230:72,1999.
- 18.- 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* 2002;13:2542-2553.
- 19.- Practice Guideline in Oncology 2003. Guideline Index Breast Cancer. National Comprehensive Cancer Network.
- 20.- BreslinTM, Cohen L, Sahin A, et al. Sentinel lymph node biopsy is accurate after neoadjuvant chemotherapy for breast cancer. *J Clin Oncol* 2000;18:3480-6.
- 21.- Nason KS, Anderson BO, Byrd DR, et al. Increased false negative sentinel node biopsy rates after preoperative chemotherapy for invasive breast carcinoma. *Cancer* 2001;89:287-94.
- 22.- Haid J, et al. Sentinel lymph node biopsy after chemotherapy neoadjuvant. *General Surgery News* 2003;30(2):11-15.
- 23.- Stearns V, Ewing A, Slack R, et al. Sentinel lymphadenectomy after neoadjuvant chemotherapy for breast cancer may reliably represent the axilla except for inflammatory breast cancer. *Ann Surg Oncol* 2002;9(3):235-242.
- 24.- Mamounas EP. et. al. Sentinel Node Biopsy After Neoadjuvant Chemotherapy in Breast Cancer: Results From National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocol B-27. *Journal of Clinical Oncology* 23(12):2694-2702, April 20, 2005.
- 25.- Jernal A Twari RC. et.al. Cancer statistic 2004. *Cancer J Clin* 2004;54:8-29

.

ANEXO 1

CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

Por medio del presente acepto participar en el proyecto de investigación titulado **MAPEO LINFÁTICO Y BIOPSIA DEL GANGLIO CENTINELA EN CÁNCER DE MAMA LOCOREGIONALMENTE AVANZADO** registrado ante el Comité Local de Investigación Médica CON EL FOLIO 28-HO-06. Se me ha explicado que el objetivo de esta investigación es conocer la utilidad y probable aplicación del mapeo linfático y biopsia del ganglio centinela en pacientes que han sido tratadas inicialmente con Quimioterapia por cáncer de mama loco regionalmente avanzado

Se me informó que como parte del estudio o manejo médico de mi enfermedad, posterior a la Quimioterapia se me realizará mi operación que consiste en el tratamiento del tumor (mastectomía total o cirugía conservadora de mama) con mapeo linfático y biopsia del ganglio centinela, que consiste en aplicarme un colorante y un nanocoloide para identificar y tomar una biopsia del ganglio centinela, inmediatamente se me realizará la disección axilar que es el manejo ya establecido para mi enfermedad por lo que no interferirá con mi tratamiento ya establecido.

Entiendo que no tendré un beneficio directo de este estudio y que la biopsia del ganglio centinela en sí no implica un riesgo adicional a la cirugía que se me practicará.

EL investigador principal se ha comprometido a aclarar cualquier duda que le plantee con relación a los riesgos, beneficios o cualquier otro asunto relacionado a la investigación.

Conozco que conservo el derecho de retirarme del estudio en cualquier momento que lo considere conveniente, sin que ello afecte mi atención médica y se me ha dado la seguridad de que los resultados obtenidos serán manejados en forma confidencial.

Fecha: _____

Nombre y firma del paciente: _____

Nombre y firma del testigo: _____

Nombre y firma investigador: _____

Dr. José Manuel Troche Gutiérrez. Servicio de Tumores de Mama. Hospital Oncología CMN SXXI. Av Cuauhtémoc 330, CP 06720, México D.F. Tel. 56276900 Ext. 22692.
E mail: trochejm@yahoo.com

ANEXO 2

HOJA DE RECOLECCION DE DATOS

NOMBRE: _____

AFILIACION: _____

EDAD: _____ años

RHP: _____

Grado tumoral: _____

1) Ca ductal infiltrante

1: I

2) Ca lobulillar infiltrante

2: II

3) Otro: medular, micropapilar coloide.

3: III

Etapificación:

T: _____

N: _____

M: _____

EC: _____

1= ECI

2= EC IIA

3= EC IIB

4= EC IIIA

5= EC IIIB

6= EC IIIC

7= EC IV

RECEPTORES HORMONALES

HER 2 NEU

ESTROGENOS

POSITIVO

PROGESTAGENOS

NEGATIVO

Tto. sistémico primario: _____

1) FAC

2) AC

3) CMF

4) Taxanos

Num. de ciclos _____

Respuesta tumoral: _____

Respuesta ganglionar: _____

1) Completa

1) Completa

2) Parcial

2) Parcial

3) Sin respuesta

3) Sin respuesta

Reporte USG Axilar: _____

1) Negativo para AT

2) Positivo para AT con RHP BAAF negativo

Fecha cirugía: dd ____ mm ____ aa ____

Cirugía realizada: _____ (no incluye ML y BGC)

1) Mastectomía total + nivel I y II

2) Lumpectomía + nivel I y II

3) Cuadrantectomía + nivel I y II

4) Disección axilar I y II

5) Otro, especificar:

Reporte Histopatológico de BGC y disección axilar:

Ganglio centinela: Resecados: ____ Azul: ____ Caliente: ____ Ambos ____ Positivo: ____ Negativos: ____

Disección axilar: No ressecados: ____ Positivos: ____ Negativos: ____

EDO ACTUAL