

71217



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
HOSPITAL DE GINECOLOGIA Y OBSTETRICIA No. 3
CENTRO MEDICO NACIONAL "LA RAZA"

GANGLIO CENTINELA: VALOR PREDICTIVO DE
METASTASIS EN CANCER DE MAMA

TESIS DE POSGRADO
QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:
MEDICO ESPECIALISTA EN
GINECOLOGIA Y OBSTETRICIA
P R E S E N T A :
DR. DAGOBERTO RODRIGUEZ RAMOS



CENTRO MEDICO LA RAZA
Hosp. de Gineca-Obstetricia
Inst. de Enseñanza e Investigacion
MEXICO, D. F.

ASESOR:

DR. GERMAN CASTELAZO RICO

2004



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

ESTA TESIS NO SALE
DE LA BIBLIOTECA

UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTONOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
HOSPITAL DE GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA No. 3
CENTRO MEDICO NACIONAL "LA RAZA"

GANGLIO CENTINELA:
VALOR PREDICTIVO DE METASTASIS EN CANCER DE MAMA
(No. 2003-692-034)

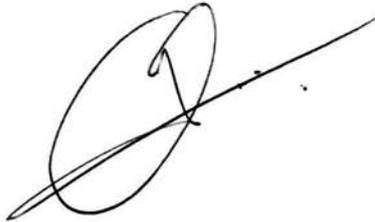
TESIS DE POSGRADO
QUE PARA OBTENER EL TITULO DE

MEDICO ESPECIALISTA EN
GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA

PRESENTA
DR. DAGOBERTO RODRÍGUEZ RAMOS

ASESOR:
Dr. GERMAN CASTELAZO RICO.

MÉXICO DF

A handwritten signature in black ink, consisting of a large, stylized 'G' followed by a horizontal line extending to the right.

2004

**“Ganglio centinela”:
“Valor predictivo de metástasis en cáncer de mama”
(No. 2003-692-034)**

AUTORES:

Dr. Dagoberto Rodríguez Ramos.
Médico residente de tercer año, Hospital de Ginecología y Obstetricia No. 3, Centro Médico Nacional La Raza, IMSS.

Dr. Germán Castelazo Rico.
Cirujano Oncólogo, Jefe del servicio de Oncología Ginecológica, Hospital de Ginecología y Obstetricia No. 3, CMN La Raza. IMSS

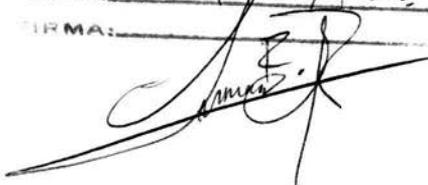
Autorizo a la Dirección General de Bibliotecas de la UNAM a difundir en formato electrónico e impreso el contenido de mi trabajo recepcional.

NOMBRE: Dagoberto

Rodríguez Ramos J.

FECHA: 29/09/04

FIRMA: _____



**GANGLIO CENTINELA:
VALOR PREDICTIVO DE METASTASIS EN CANCER DE MAMA.**

Dr. Germán Castelazo Rico, Cirujano Oncólogo, Jefe del servicio de Oncología Ginecológica.

Dr. Dagoberto Rodríguez Ramos, Médico Residente de Ginecoobstetricia.

HOSPITAL DE GINECOLOGIA Y OBSTETRICIA # 3, CENTRO MEDICO NACIONAL LA ARAZA, IMSS, SERVICIO DE ONCOLOGIA

RESUMEN.

Introducción. Tradicionalmente la disección ganglionar axilar ha sido la mejor forma de estadificar a las pacientes con cáncer de mama, sin embargo en etapas iniciales (I, II y III) sin ganglios axilares palpables, la mitad de ellas no tendrán metástasis ganglionares y habrán sido expuestas a la morbilidad del procedimiento en forma innecesaria. El ganglio centinela ha demostrado ser un predictor del estado histológico de los demás ganglios axilares, su identificación permite estadificar satisfactoriamente a las pacientes con cáncer de mama y evitar la morbilidad de la disección axilar.

Objetivo. Conocer el valor del ganglio centinela como predictor de metástasis ganglionares axilares.

Material y métodos. De septiembre del 2003 a septiembre del 2004, se estudiaron 30 pacientes con etapas clínicas I, II y III de cáncer de mama ductal infiltrante, fueron sometidas a mapeo linfático y biopsia del ganglio centinela con coloide Renio marcado con Tecnecio 99, el ganglio centinela fue estudiado en forma definitiva, e independientemente del resultado a todas las pacientes se les realizó disección axilar. Se realizó prueba de sensibilidad y especificidad del ganglio centinela como predictor del estado histológico de los demás ganglios. Así como análisis descriptivo con medidas de tendencia central como promedio, media, frecuencia, desviación estándar.

Resultados. En 28/30 (90.3%) el ganglio centinela fue localizado; en 8/28 (25.8 %) hubo metástasis ganglionares, con el procedimiento fueron adecuadamente estadificadas 99 % de las pacientes. La especificidad del estudio histopatológico es del 4.7 % y la sensibilidad de un 88 %. La significancia estadística de Chi cuadrada para el reporte gama gráfico $p = .000$ y para el reporte histopatológico $p = .028$

Conclusión. El ganglio centinela predice con alta sensibilidad el estado histológico de los demás ganglios axilares, estadifica adecuadamente a las pacientes y podría evitar más de la mitad de las disecciones axilares.

AGRADECIMIENTOS.

A Dios por ser mi guía y permitirme seguir adelante en este camino.

A mis padres, a los que quiero tanto, por todo el apoyo y enseñarme a valorar que con esfuerzo y sacrificio se llega siempre a la meta, y por creer y confiar siempre en mi.

A mi esposa Guadalupe y a mi hija Alitzel por el apoyo, motivación y paciencia mostrado

A mis hermanos por el apoyo, comprensión y todo el cariño mostrado y por ser un ejemplo de esfuerzo y pundonor, gracias Ángel por aquella frase “si yo pude, tu porque no”.

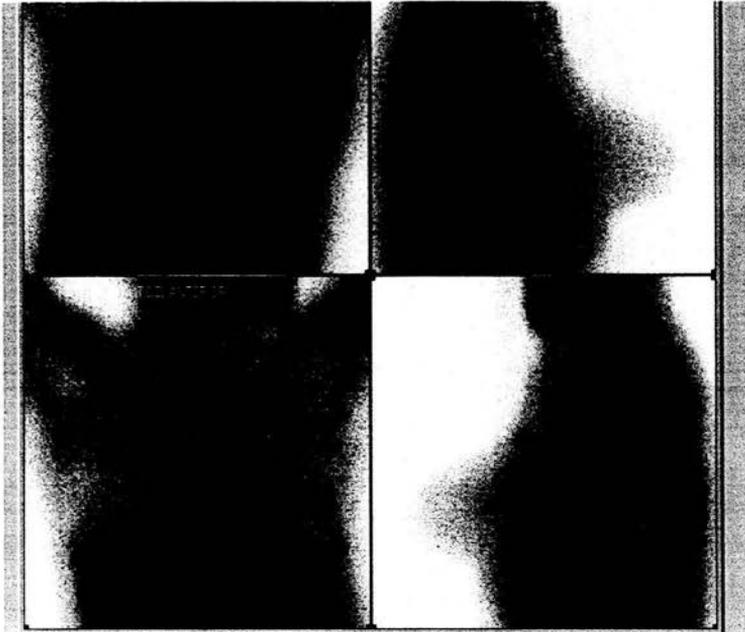
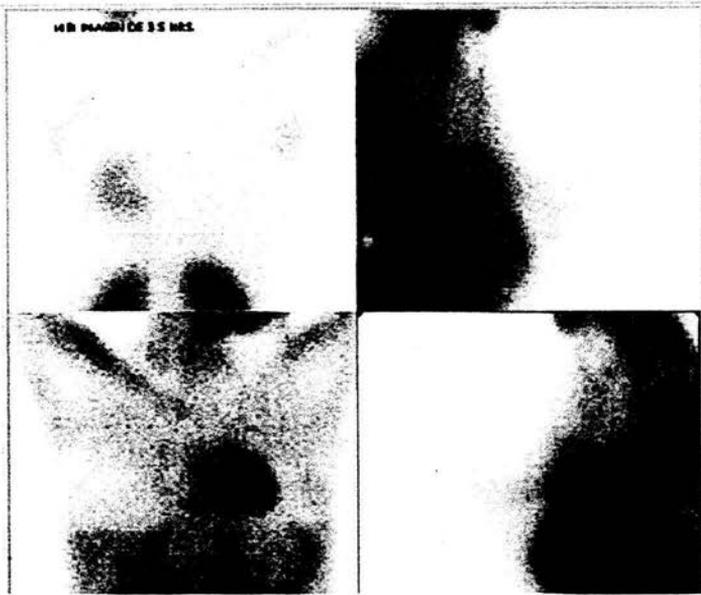
A mi hermana Arminda y su hijos, gracias por todos esos años, gracias por haber estado siempre al pendiente y gracias por todas las atenciones, apoyo y paciencia.

A mis compañeros por su paciencia, comprensión y apoyo mostrado en los momentos difíciles de la residencia.

Al Dr. German Castelazo y a la Dra. Maria Antonia Vasavilvazo por su asesoría en la realización de este trabajo.

INDICE

Antecedentes.....	1
Justificación.....	10
Planteamiento del problema.....	11
Hipótesis.....	12
Objetivos.....	12
Criterios de selección.....	13
Material y métodos.....	14
Análisis estadístico.....	15
Cronograma de actividades.....	16
Operacionalización de las variables.....	17
Análisis de resultados.....	18
Discusión.....	20
Conclusiones.....	22
Tablas y graficas.....	23
Anexos.....	34
Bibliografía.....	35



GAMAGRAMA MAMARIO EN BUSCA DE GANGLIO CENTINELA

ANTECEDENTES.

Tradicionalmente la disección axilar ha sido la mejor forma de estadificar a las pacientes con cáncer de mama, sin embargo, en etapas iniciales (I y II), sin ganglios axilares palpables (N0) la mitad de ellas no tendrán metástasis ganglionares y habrán sido expuestas a la morbilidad del procedimiento en forma innecesaria. El ganglio centinela ha demostrado ser un predictor del estado histológico de los demás ganglios axilares, su identificación permite estadificar satisfactoriamente a las pacientes con cáncer de mama N0 y evitar la morbilidad de la disección axilar. (1)

Sin embargo la disección axilar, no esta exenta de complicaciones; hasta 40 % de las pacientes pueden presentar edema y alteraciones neurológicas en el brazo. En pacientes con metástasis ganglionares palpables en el momento del diagnostico la disección axilar tiene un papel no sólo estadificador sino curativo, pero en pacientes con N0 (sin ganglios palpables al momento del diagnostico) y tumores localizados a la mama (T1, T2, y T3), no se encontrarán metástasis en 60 % de las piezas de disección axilar, del tal manera que la utilidad del procedimiento en forma rutinaria, es dudosa. (2)

El mapeo linfático con biopsia del ganglio centinela permite identificar al ganglio que recibe primer lugar la linfa de la mama y que predice el estado histológico de los demás ganglios, su identificación nos permite seleccionar a las pacientes que podrían ser beneficiadas con la disección axilar, estadificarlas adecuadamente y evitar procedimientos quirúrgicos innecesarios. (3)

El ganglio centinela es el primer ganglio para el cual drena la linfa y del cual ocurren metástasis del cáncer de mama. Si bien, usualmente un ganglio axilar, y comúnmente en el grupo central del nivel I, el ganglio centinela puede estar en el nivel II (atrás del músculo pectoral menor) o en el nivel III (infraclavicular), o puede ser un ganglio intramamario, un interpectoral (Rotter's) o un ganglio mamario interno. Porque <5% de cáncer de mama con ganglios positivos pueden tener clínicamente metástasis relevante. Es muy raro que un ganglio supraclavicular pueda ser un ganglio centinela. (4)

Independientemente de la cantidad de factores pronósticos que existen el estado ganglionar continúa siendo el mejor, y la disección axilar, la forma estándar de obtenerlo, sin embargo, el procedimiento no está exento de complicaciones. (5)

Recientemente el valor de la disección axilar ha sido cuestionado, primero porque con los programas de pesquisa se han identificado neoplasias incipientes en forma más frecuente en las que la posibilidad de metástasis axilares es baja y segundo porque la decisión de terapia sistémica puede ahora tomarse con base en factores propios del tumor independientemente de la presencia o no de metástasis axilares, es así como surge la necesidad de un procedimiento estadificador adecuado de mínima invasión axilar que implique para la paciente, por razones obvias, menor morbilidad que la disección axilar clásica. (6)

Probablemente la técnica más innovadora en los últimos años en el tratamiento del cáncer de mama en etapas iniciales es el mapeo linfático con biopsia del ganglio centinela (ML-BGC) que consiste solo en excisión del ganglio que recibe directamente la linfa de la mama, si este ganglio no presenta metástasis no se realiza disección axilar lo que implica menor morbilidad. (7)

Basados en un informe previo de Cabañas, quien lo había descrito como el ganglio que recibe en primer lugar la linfa en pacientes con cáncer de pene, Morton y colaboradores fueron los primeros en utilizar el término ganglio centinela (GC) como factor pronóstico en pacientes con melanoma cutáneo. Actualmente el MPL-BGC se ha convertido en una forma de tratamiento estándar en pacientes con melanoma. (8)

En cáncer de mama el concepto es aplicado por primera vez en 1993 por Krag seguido de Giuliano en 1994 y desde entonces ha demostrado su valor en la estadificación de pacientes con cáncer de mama sin ganglios axilares palpables. (9)

Probablemente ninguna otra área del tratamiento médico expone mayor cantidad de dudas acerca de la conveniencia de una disección en bloque para el cáncer que la de la cirugía para el cáncer de mama. Desde la introducción del concepto de resección en bloque de Halsted en 1984, que aconsejaba la extirpación habitual del músculo pectoral mayor para asegurar una extirpación más adecuada de los grandes tumores que trataba, se han producido una serie de modificaciones. La mastectomía radical modificada ha adquirido gran popularidad; se extirpa toda la mama respetando el músculo pectoral mayor. Incluso la disección axilar puede ser completa (niveles I, II y III con el músculo pectoral mayor) o parcial (niveles I y II, respetándose el músculo pectoral menor). Estudios retrospectivos encontraron que las supervivencias eran similares independientemente de la extensión de la intervención quirúrgica al comparar la mastectomía radical de Halsted con cualquiera de los abordajes modificados; así la National Cancer Institute Consensus Conference aceptó en 1979 un abordaje modificado. (10)

Posteriormente se cuestionó la extirpación profiláctica de los ganglios regionales axilares. Con la observación de que la exploración clínica por sí sola no era lo suficientemente precisa como para detectar pequeñas metástasis, la disección ganglionar

axilar se convirtió rápidamente en habitual, no-solo para librar al paciente de metástasis ganglionares clínicamente ocultas, sino también, mediante la extirpación de los ganglios, para eliminar una fuente secundaria de nuevas metástasis. Handley fue uno de los primeros en observar que la recidiva en los ganglios axilares tras una mastectomía simple era menos frecuente de lo que cabría esperar a la vista de la frecuencia de metástasis ocultas en esta localización, lo que apuntaba la posibilidad de que algunas metástasis fueran destruidas en los ganglios por las propias defensas del huésped. (11)

En 1971, el National Surgical Adjuvant Breast Project (NSABP) comenzó un ensayo diseñado para responder a las dudas sobre el valor de la disección ganglionar regional profiláctica. Las pacientes con ganglios clínicamente no afectados (estadio clínico I) fueron designadas aleatoriamente para ser tratadas o con mastectomía radical o con mastectomía total más radiación de la pared del tórax y de los linfáticos regionales o con mastectomía total solamente. Las mujeres con ganglios axilares clínicamente afectados (estadio clínico II) fueron designadas aleatoriamente a recibir tratamiento o con mastectomía radical o con mastectomía total y radiación de la pared del tórax y de todas las áreas de drenaje linfático de la mama. Si se ignora la presencia de metástasis axilares ocultas, permitiendo que continúe la diseminación, las pacientes tratadas solo con mastectomía total suelen evolucionar peor; si la presencia de ganglios no funcionales mejorase las defensas del huésped las pacientes tratadas solo con mastectomía total deberían evolucionar mejor que las otras. (11)

El uso del ganglio centinela como medio para evaluar el estado de los ganglios linfáticos está ganando un considerable apoyo. Se inyecta una tinción o bien material radiactivo para identificar el primer ganglio (centinela) y, si es negativo, muchos autores consideran no continuar el vaciamiento axilar. Esta técnica sigue en investigación. Si se

demuestra que es exacta, se puede evitar la morbilidad de una disección axilar completa.(12)

Después de la publicación de Moore en 1967 relacionada con la frecuencia de las recidivas locales después de la mastectomía parcial, la extirpación de toda la mama se convirtió en la práctica quirúrgica habitual. El problema de la extirpación incompleta se ve complicado por el origen multifocal de la mama; casi el 50 % de los cánceres de la mama tienen origen en más de un cuadrante de la mama, y no parece que disminuya la frecuencia por la detección precoz. Estudios más recientes sobre mastectomías casi totales han intentado determinar si la radiación de la mama puede controlar estos residuos extirpando la lesión principal. Evidentemente este enfoque no mejoraría la supervivencia ni conservaría la función de la mama, pero podría mejorar el resultado estético y la imagen corporal de la paciente. (12)

El concepto de Halsted de diseminación del tumor consiste en que el cáncer de mama comienza como una patología local y se extiende de una manera ordenada y cronológica desde la localización original hasta los ganglios linfáticos regionales, que sirven de barrera temporales frente a la diseminación, extendiéndose a continuación a localizaciones distantes como el pulmón, hígado y los huesos. Se creía que el cáncer siempre era quirúrgicamente curable, si se podían extirpar la mama, los músculos pectorales y los ganglios linfáticos axilares antes de que el tumor hubiere metastatizado más allá de esta región. Los hallazgos del NSABP y de otros indican que la diseminación del cáncer no es tan ordenada como Halsted proponía. El cáncer puede metastatizar en lugares distantes antes, durante o después de extenderse a los ganglios linfáticos. Las razones para la intervención quirúrgica radical de Halsted resultan insostenibles si no es posible detener al cáncer en algún punto diferente siguiendo una vía supuestamente

ordenada. El cáncer de mama es con frecuencia una enfermedad sistémica, incluso en sus estadios más precoces. (13)

El manejo de los ganglios linfáticos en cáncer de mama ha experimentado cambios significantes durante el último siglo. En la mastectomía radical de Halsted, los ganglios axilares eran extirpados en bloque con la mama y los músculos pectorales. Después de la segunda Guerra Mundial, Waangenteen y otros apoyaron la extirpación de los ganglios linfáticos supraclaviculares, mamarios internos y ganglios axilares. Más recientemente, otros autores sugirieron que extirpar los ganglios linfáticos clínicamente normales no es terapéutico, así como innecesario. Pero el estado del resto de los ganglios linfáticos axilares queda como el más fuerte predictor de la sobrevida a largo tiempo en pacientes con cáncer de mama. Además, el análisis patológico de los ganglios axilares proveen información esencial para determinar una terapia adyuvante. Actualmente, la disección de los ganglios axilares de los niveles I y II fue el método recomendado para identificar metástasis ganglionar. Pero la disección ganglionar axilar esta asociada con numerosos efectos secundarios, incluyendo dolor y entumecimiento de los brazos, retención de líquido, infecciones y linfa edema. Porque la mayoría de la pacientes con cáncer de mama, hoy en día no tienen metástasis ganglionares. La disección ganglionar de axila no ofrece beneficios, y puede, en efecto, producir daño a muchas pacientes. (13)

La biopsia del ganglio centinela ha sido propuesta como un sustituto por la disección ganglionar axilar rutinaria en pacientes con ganglios axilares clínicamente normales. La biopsia del ganglio centinela, el primer ganglio que recibe en primer lugar el drenaje linfático de la mama, puede ser usado como predictor del estado del remanente o resto axilar. Una paciente con biopsia de ganglio centinela negativo puede evitarse los riesgos innecesarios de la disección ganglionar axilar. Tempranamente investigadores han

intentado identificar los ganglios centinela usando inyección peritumoral con colorante azul o coloide radioactivos o ambos. En estudios preliminares, la biopsia del ganglio centinela fue seguida por disección ganglionar axilar para determinar la exactitud o precisión de los resultados de la biopsia. (14)

Los resultados de las biopsias del ganglio centinela son evaluados por índices de identificación y tasas de falsos negativos. Si el ganglio centinela no es identificado, una disección ganglionar podría realizarse. Si la tasa de identificación de ganglio centinela es elevada, se reduce la disección ganglionar axila innecesaria. Un resultado falso negativo en una paciente con cáncer de mama es especialmente inquietante; un ganglio canceroso puede ser olvidado y sin tratar en la axila. Y lo más importante, una terapia adyuvante apropiada no sería implementada. (15)

Una conferencia para establecer consensos, sobre el papel de la biopsia del ganglio centinela en el cáncer de mama fue sostenida en Philadelphia en abril de 2001. Estuvieron presentes grandes investigadores americanos y europeos, especializados en esta área. Dentro del consenso se resumen las deliberaciones del grupo y promueve las guías actuales para la integración de esta nueva técnica, dentro de la practica clínica contemporánea.

El consenso en pocas palabras estableció:

- La mejor definición para ganglio centinela
- Cual es la mejor técnica de identificación para ganglio centinela
- Seguridad, contraindicaciones y complicaciones del procedimiento
- Interpretación de los resultados por el patólogo sobre estas biopsias.
- El rol de la inmunohistoquímica en la identificación de ganglios centinelas así como en la búsqueda de tratamientos adyuvantes.
- Rol de la biopsia de ganglio centinela con carcinoma ductal in situ.

➤ Rol del procedimiento en mastectomizados.

Exactitud de la prueba. Mediante diversas pruebas se corrobora que la biopsia de ganglio centinela es específica y el número de falsos negativos es disminuido. (16)

Las técnicas reportadas tempranamente para identificar el ganglio axilar centinela en cáncer de mama, fueron las radió farmacéuticas, radiocoloides y colorante azul en Estados Unidos y tecnecio etiquetado como albúmina y colorante azul patente en Europa. Actualmente hay cirujanos experimentados, quienes han llegado a ser totalmente expertos en una técnica y usar su técnica preferida. Sin embargo, con el uso, de ambos (radiocoloides y colorante azul) incrementa el reconocimiento del ganglio centinela por los cirujanos menos experimentados en biopsia del ganglio centinela, los penalistas (expertos en biopsia de ganglio centinela), apoyan el uso tanto de radiocoloides y colorante azul juntos, para los nuevos cirujanos, tanto para aprender la técnica, como para realizar la biopsia del ganglio centinela; pero el cirujano particular e institucional puede usar tanto radiocoloides o colorante azul solo, con igual éxito después de un entrenamiento y experiencia apropiada. (16)

Un número establecido de métodos para la inyección de radiocoloides y/o colorante azul para identificar el ganglio centinela han sido publicados, incluyendo la inyección peritumoral, intratumoral, subcutáneo, intradermal y subareolar.

La técnica más estudiada es la del radioinmunocoloide inyectado a través vía peritumoral por donde el coloide realiza un mapeo de los ganglios linfáticos permitiéndonos identificar el ganglio en cuestión. Se debe tener en cuenta que se necesita una estrecha relación entre el área de cirugía y medicina nuclear para que la técnica sea la

más exacta y efectiva. Posteriormente al mapeo se proceden a realizar la incisión para la biopsia y esta debe ser aproximadamente 7 a 8 minutos posteriores a la aplicación del radioinmunocoloide. (16)

Pruebas. Este tipo de procedimientos principalmente se realizó en pacientes cuya clasificación era T1 o T2 N0 sin evidencia clínica de ganglios linfáticos invadidos.

Seguridad, complicaciones y contraindicaciones. Algunas de las complicaciones del procedimiento incluyen urticaria alérgica, así como la anafilaxia, o bien linfa edema postoperatorio, sin embargo se catalogo como de rara aparición.

La seguridad del procedimiento es alta ya que la exposición a material radiactivo, como lo sería el inmunocoloide es mínima, se comenta incluso que no dañaría a una mujer embarazada, y se encuentra contraindicado en casos de hipersensibilidad al medio radioactivo, sin embargo esto es raro por lo que se puede concluir que el procedimiento es altamente seguro.

Manejo de la muestra. La muestra deberá ser llevada a patología de manera inmediata, en donde se fijara con alcohol y se incluirá en bloque de parafina para poder realizar cortes a tres niveles que deberán ser lo más delgado posible para poder evaluar la invasión del ganglio. (16)

JUSTIFICACION.

El presente estudio, se lleva a cabo teniendo en cuenta, que aun en nuestro, país, se han realizado pocos trabajos referentes a este tema. A si mismo en nuestro hospital contamos con el recurso humano para llevarlo a cabo y en donde aun se siguen realizando las disecciones ganglionares axilares en forma rutinaria, con un porcentaje importante (60%) de secuelas secundarias.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.

Actualmente, muchas pacientes con cáncer de mama, en estadios I, II, N0, son sometidas a disección ganglionar axilar en forma rutinaria, sin importar si existe metástasis de ganglios linfáticos y por lo tanto la mayoría de las veces la disección ganglionar axilar resulta un procedimiento innecesario; y que además coexiste con efectos secundarios severos para la paciente. Por lo que la finalidad de este estudio es proponer la biopsia del ganglio centinela como un sustituto, por la disección ganglionar axilar en forma rutinaria y ser un predictor del estado del remanente ganglionar axilar.

OBJETIVOS

OBJETIVO GENERAL.

El objeto del presente estudio es saber si el ganglio centinela estadifica con sensibilidad adecuada a las pacientes con cáncer infiltrante de mama en etapas I, II, III, N0.

OBJETIVO ESPECIFICO.

Conocer el valor del ganglio centinela como predictor de metástasis ganglionares axilares.

Saber si la disección ganglionar axilar es actualmente un procedimiento innecesario.

Saber si la biopsia del ganglio centinela es un sustituto de la disección ganglionar axilar.

HIPOTESIS.

La biopsia del ganglio centinela, si tiene valor como predictor de metástasis ganglionares.

CRITERIOS DE SELECCION

Criterios de inclusión:

Mujeres de 30 a 70 años de edad con carcinoma de mama ya diagnosticado.

Estadios del cáncer de mama I, II, III N0.

Criterios de exclusión:

Mujeres con cáncer de mama en estadios avanzados.

Mujeres con cáncer de mama y metástasis a distancia.

MATERIAL Y METODOS.

Se realizo un estudio prospectivo experimental

SEDE: Hospital de Ginecología y Obstetricia No. 3, del Centro Médico Nacional La Raza,

Servicio de Oncología Ginecológica.

Hospital de Especialidades, Centro Médico Nacional La Raza, Servicio de Medicina

Nuclear.

TAMAÑO DE LA MUESTRA:

El tamaño de la muestra se obtuvo a conveniencia del investigador.

Se incluyeron 30 mujeres, de 30 a 70 y más años de edad, con cáncer de mama infiltrante en etapas I, II, III N0 (sin ganglios axilares palpables) de septiembre del 2003 a septiembre del 2004.

La muestra se obtuvo de pacientes con cáncer de mama ductal infiltrante ya diagnosticadas por clínica y estadificadas como etapas I, II, III N0, bajo el sistema de estadificación para cáncer de mama T.N.M. Sin ganglios axilares palpables (NO)

Todas las pacientes fueron sometidas a mapeo linfático, inyectando 3 ml de coloide Renio marcado con tecnecio 99, vía subdérmica en la región subareolar, identificándose a el o los ganglios centinelas. A todas las pacientes se les realizo disección ganglionar axilar, con el objeto de conocer el valor del ganglio centinela como predictor de metástasis en los ganglios no centinelas. Todas las muestras fueron enviadas a patología para estudio definitivo.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO.

Descriptivo. Con medidas de tendencia central como promedio, media, frecuencia, desviación estándar.

Se efectuó prueba de sensibilidad/especificidad del ganglio centinela como factor pronóstico del estado histopatológico de los ganglios no centinelas.

CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

- 1.- Planteamiento del problema.....1 al 30 septiembre 2003
- 2.- Elaboración del protocolo.....1 al 15 octubre 2003
- 3.- Selección de pacientes.....1 al 30 Noviembre 2003
- 4.- Estudio, cirugía y recolección de datos.....1 diciembre al 15 junio 2004
- 5.- Análisis de resultados..... 16 Junio al 16 Julio 2004.
- 6.- Conclusión y Resultados.....1 agosto al 16 septiembre 2004.

DEFINICIÓN CONCEPTUAL Y OPERACIONAL DE LAS VARIABLES

Ganglio centinela. Es el primer ganglio para el cual drena la linfa y del cual ocurren metástasis del cáncer de mama y ha demostrado ser un predictor de los demás ganglios axilares.

Tipo de variable: cualitativa nominal.

Edad. Numero de años de una persona a partir de la fecha de su nacimiento.

Tipo de variable: Cuantitativa ordinal.

Tumor: Neoplasia, masa persistente de tejido nuevo sin función fisiológica, que crece independientemente de los tejidos próximos.

Tipo de Variable: Cualitativa Nominal.

Nivel ganglionar. Sitios en los cuales se localizan los conglomerados ganglionares axilares, estos se dividen en tres grupos.

Tipo de variable: cualitativa nominal.

Etapa clínica. Estadio en el cual se encuentra un cáncer de acuerdo a su evolución clínica y biológica del mismo, y su presencia en otros sitios.

Tipo de variable: cualitativa nominal

Coloide Renio. Sulfuro de Renio coloidal el cual sirve para la investigación linfática y ganglionar por encima de la fosa axilar y de la región lumbopélvica.

ANÁLISIS DE RESULTADOS.

Se incluyeron y estudiaron 30 pacientes con cáncer de mama invasor en etapas clínicas I, II y III, N0. la frecuencia de edad esta en el rango entre 41- 50 años, con un promedio de edad de 52 años, la edad máxima es de 87 años y la mínima de 34 años. La media de tamaño tumoral es de 3 centímetros.

El porcentaje de éxito para localizar a los ganglios centinelas es de 28/30 pacientes (90.3%) . La frecuencia del numero de ganglios centinelas encontrados es de 1, de las 28 pacientes con ganglio centinela en 14 de ellas se localizaron en numero de ganglios (51.6%), sin embargo la diferencia es mínima, ya que en 16 ellas el numero de ganglios centinelas encontrados fueron 2 (45.2%).

El total de ganglios encontrados en cada disección axilar incluyendo centinelas y no centinelas tuvo una frecuencia de 16 ganglios (17/28) 54.8 %.

El tamaño del ganglio centinela encontrado no tuvo relación si este fue positivo o negativo, siendo mas frecuente el de 2 o mas milímetros (21/28) 67.7 %.

El resultado histopatológico demostró metástasis en 8/28 pacientes (25.8 %) y en 20/28 pacientes (64.5 %) el ganglio centinela se reporto sin tumor, esto con el reporte gama grafico de ganglios centinelas positivos. Y en las 2 pacientes en donde el reporte gama grafico resulto negativo, en 1 el reporte histopatológico fue positivo, y en la otra se reporto negativo, por lo tanto el total de ganglios con metástasis en el reporte histológico fue de 9 y el total de ganglios sin tumor fue de 21. Con un Falso negativo de 1.

En 28/30 pacientes en las cuales se identifico el ganglio centinela la estadificación fue adecuada (96 %).

Ninguna de las 20 pacientes con ganglios centinelas negativos en el estudio definitivo tuvieron metástasis en los otros ganglios axilares.

De las 8 pacientes que presentaron metástasis en el ganglio centinela, no hubo metástasis a los otros ganglios axilares, el único sitio de metástasis fue el ganglio centinela.

En cuanto al nivel ganglionar el sitio en donde con mayor frecuencia se localizaron los ganglios centinelas fue en el nivel II, con un total de 22 pacientes (22/28) 71.0% y 3 en el nivel uno (1 %).

Respecto a las etapas clínicas, la más frecuente de las 30 pacientes estudiadas fue en una etapa II, con un total de 14 pacientes 45.2 %, etapa III 9 pacientes 29.0 % y en una etapa I, 7 pacientes 22.6 %.

El estudio tuvo una sensibilidad importante de 88 %, con un registro de Verdaderos positivos VP de 8, y falsos negativos de 1. $VP (8)/VP (8) + FN (1) \times 100 = 88 \%$.

La especificidad fue baja de 4.7 %, con un registro de Verdaderos Negativos de 20, y Falsos positivos de 1. $VN (20)/VN (20) + FP (1) \times 100 = 4.7 \%$

Lo que indica que la prueba es bastante buena para identificar a las personas con la enfermedad (sensibilidad) y no confiable para identificar a las personas que no tienen la enfermedad.

El estudio resultó con significancia estadística entre la correlación con el reporte gama gráfico y el reporte histopatológico. La significancia estadística de Chi cuadrada para el reporte gama gráfico $p = .000$, y para el reporte histopatológico $p = .028$.

DISCUSION

La disección axilar ha sido parte integral del tratamiento de las pacientes con cáncer de mama desde inicios del siglo antepasado, y durante mucho tiempo se pensó que tenía valor pronóstico y terapéutico; posterior a los trabajos de Fisher en los setenta se consideró al cáncer de mama como una enfermedad sistémica desde su inicio, por lo que el estado ganglionar fue sólo un marcador de enfermedad distante y no una extensión ordenada de la neoplasia común lo había descrito Halsted.

Independientemente de la cantidad de factores pronósticos que existen el estado ganglionar continúa siendo el mejor, y la disección axilar, la forma estándar de obtenerlo, sin embargo el procedimiento no está exento de complicaciones.

Recientemente el valor de la disección ganglionar ha sido cuestionado, primero porque con los programas de pesquisa se han identificado neoplasias incipientes en forma más frecuente en las que la posibilidad de metástasis axilares es baja y segundo porque la disección de terapia sistémica puede ahora tomarse con base en factores propios del tumor independientemente de la presencia o no de metástasis axilares, es así como surge la necesidad de un procedimiento estadificador adecuado de mínima invasión axilar que implique para la paciente, por razones obvias, menor morbilidad que la disección axilar clásica.

Probablemente la técnica más innovadora en los últimos años en el tratamiento del cáncer de mama en etapas iniciales es el mapeo linfático con biopsia del ganglio centinela que consiste en efectuar sólo excisión del ganglio que recibe directamente la linfa de la mama, si este ganglio no presenta metástasis no se realiza disección ganglionar axilar, lo que implica menor morbilidad.

Basados en un informe previo de Cabañas, quien lo había descrito como el ganglio que recibe en primer lugar la linfa en pacientes con cáncer de pené, Morton y colaboradores fueron los primeros en utilizar el término ganglio centinela (GC) como factor pronóstico en pacientes con melanoma cutáneo. Actualmente el MPL-BGC se ha convertido en una forma de tratamiento estándar en pacientes con melanoma.

En cáncer de mama el concepto es aplicado por primera vez en 1993 por Krag seguido de Giuliano en 1994 y desde entonces ha demostrado su valor en la estadificación de pacientes con cáncer de mama sin ganglios axilares palpables.

Actualmente y después del análisis informado por la EBCTCG se recomienda la administración de quimioterapia adyuvante sistémica en pacientes que aun sin ganglios metastásicos tengan factores de pronóstico adversos o de alto riesgo en el tumor primario tales como índice mitótico alto, ausencia de receptores estrogénicos, alto grado nuclear y aneuploidia, por lo que la disección axilar ya no es necesaria para decidir la terapia adyuvante en estas pacientes, así es como el ganglio centinela surge como una alternativa para estadificación y decisión de terapia sistémica sin ofrecer la morbilidad de la disección axilar.

En el presente estudio encontramos que el índice de falsos negativos y falsos positivos fue de cero, que el radió coloide marcado con Tecnecio 99 identifica el ganglio centinela en 90.3% de los casos y que este estadifica adecuadamente en un 96 % de las pacientes, lo que convierte al Mapeo Linfático del Ganglio Centinela en un método eficaz para la estadificación del cáncer de mama en etapas iniciales, con cirugía de mínima invasión axilar podríamos lograr los objetivos históricos de la disección axilar, estadificar y maximizar el control regional.

Aunque no es considerada aún la terapia estándar, ya ha sido informado que en pacientes en las que la linfadenectomía axilar no se ha efectuado por tener ganglio centinela negativo la recurrencia regional no se ha incrementado. Diversos estudios prospectivos en desarrollo tratan de demostrarlo.

CONCLUSIONES.

La identificación del ganglio centinela con la técnica de Mapeo Linfático ofrece mínima invasión axilar con estadificación adecuada en pacientes con cáncer de mama invasor N0, sin necesidad de disección linfática axilar, es una alternativa segura de estadificación que evita la morbilidad de la disección ganglionar axilar.

TABLAS Y GRAFICAS

ESTADISTICA DESCRIPTIVA

	N	Mínima	Máxima	Promedio	Desviación Std
EDAD	30	34	87	52.73	13.31
GANGLIO CENTINELA	30	0	2	1.60	.62
NUMERO DE GANGLIO	30	1	2	1.47	.51
TOTAL GANGLIOS	30	15	18	16.10	.92
NIVEL GANGLIONAR	30	1	3	2.07	.52
ETAPA CLINICA	30	1	3	2.07	.74

REPORTE HISTOPATOLOGICO

REPORTE GAMAGRAFICO

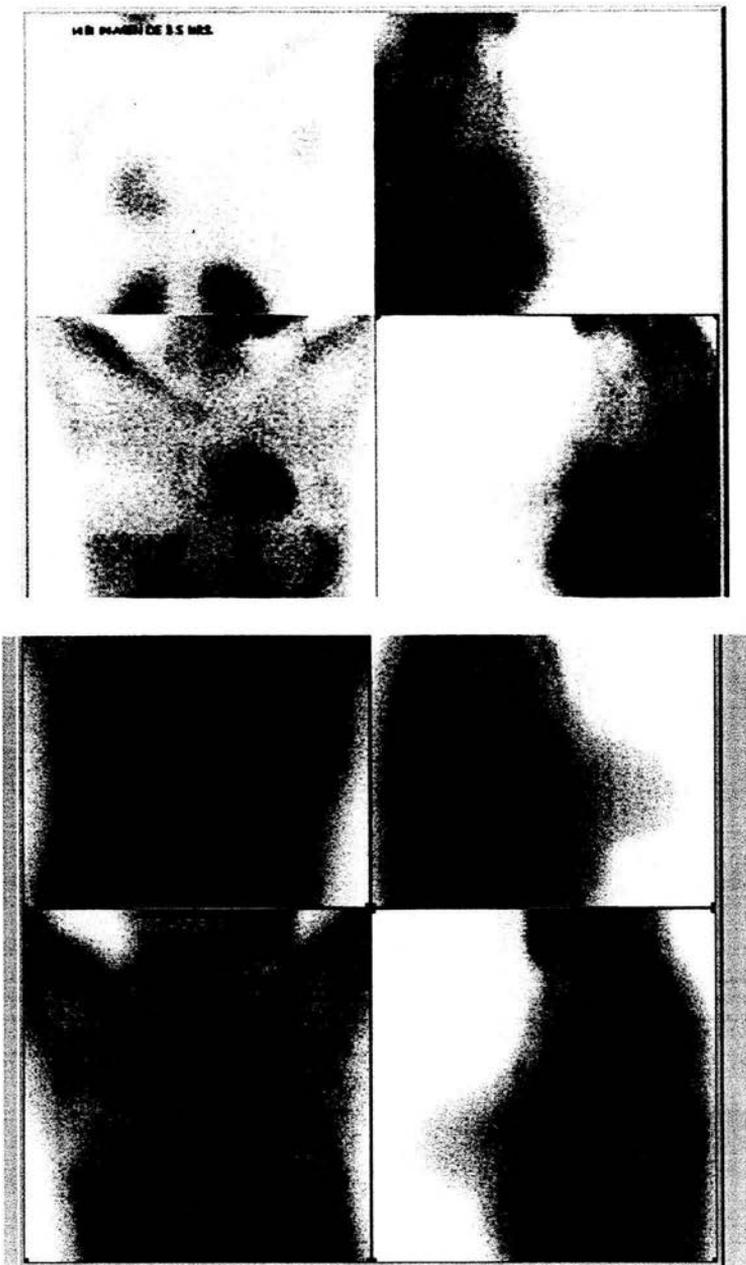
	+	-
+	8 VP	20 VN
-	1 FN	1 FP

SENSIBILIDAD: Verdadero positivo (8)/ Verdadero positivo (8) + Falso Negativo (1) x 100 = 88 %

ESPECIFICIDAD: Verdadero Negativo (20)/ Verdadero Negativo (20) + Falso Positivo (1) X100 = 4.7 %

Prueba estadística

	reporte gama gráfico del ganglio axilar	histología de ganglio axilar
Chi- Cuadrada	22.533	4.800
df	1	1
Significan cia estadística	.000	.028



GAMAGRAMA MAMARIO EN BUSCA DE GANGLIO CENTINELA

EDAD

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje valido
Valido	34	1	3.2	3.3
	38	2	6.5	6.7
	41	2	6.5	6.7
	42	2	6.5	6.7
	43	1	3.2	3.3
	44	3	9.7	10.0
	46	3	9.7	10.0
	49	2	6.5	6.7
	51	1	3.2	3.3
	52	1	3.2	3.3
	53	1	3.2	3.3
	54	2	6.5	6.7
	59	1	3.2	3.3
	60	1	3.2	3.3
	65	2	6.5	6.7
	71	1	3.2	3.3
	73	1	3.2	3.3
	75	1	3.2	3.3
	76	1	3.2	3.3
	87	1	3.2	3.3
	Total	30	96.8	100.0

GRUPO ETARIO

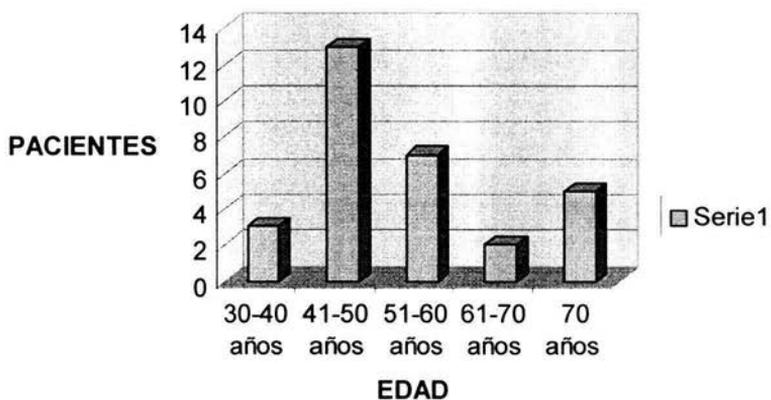


Tabla y Grafica No. 1. Grupo etario de pacientes

ESTADISTICA

	histología de ganglio axilar	reporte gama gráfico del ganglio axilar
N	9	9

a histología de ganglio axilar = **positivo**

reporte gama gráfico del ganglios axilares

	Frecuencia	Porcentaje
positivo	8	88.9
negativo	1	11.1
Total	9	100.0

a histología de ganglio axilar = **positivo**

Tabla 2. Correlación entre reporte gama gráfico con reporte histológico POSITIVO

	histología de ganglio axilar2	reporte gama gráfico del ganglios axilares
N	21	21

a histología de ganglio axilar = **negativo**

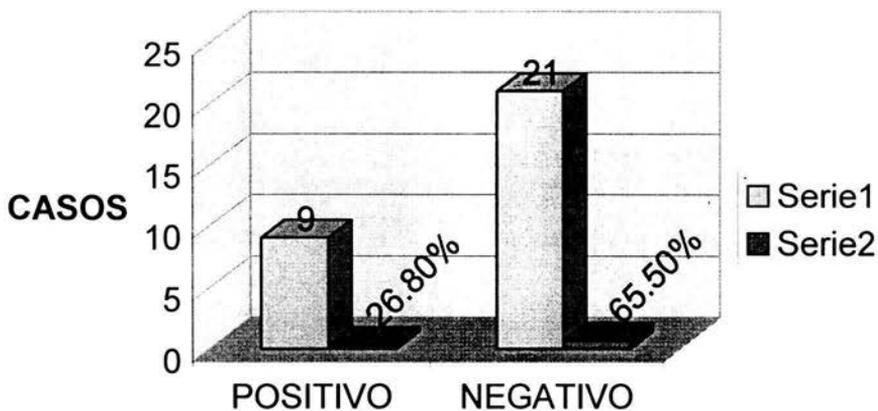
reporte gama gráfico del ganglios axilares

	Frecuencia	Porcentaje
positivo	20	95.2
negativo	1	4.8
Total	21	100.0

a histología de ganglio axilar2 = **negativo**

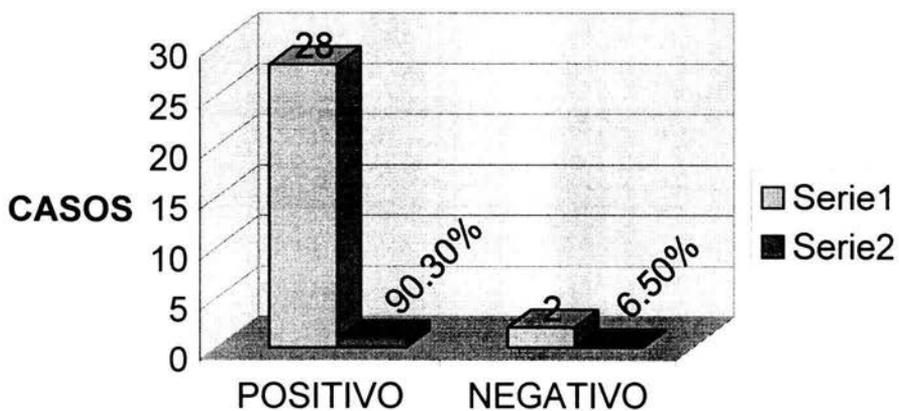
Tabla 3. Correlación entre reporte gama grafico y reporte histológico NEGATIVO

REPORTE HISTOLOGICO



Grafica No. 2. Ganglios centinelas con tumor (positivos) y sin tumor (negativos)

REPORTE GAMAGRAFICO



Grafica No. 3. Reporte gama grafico del ganglio centinela

TAMAÑO DEL TUMOR

	Centímetros	Frecuencia	Porcentaje
Valido		1	3.2
	UNO	2	6.5
	DOS	11	35.5
	TRES	6	19.4
	CUATRO	8	25.8
	CINCO	3	9.7
	Total	31	100.0

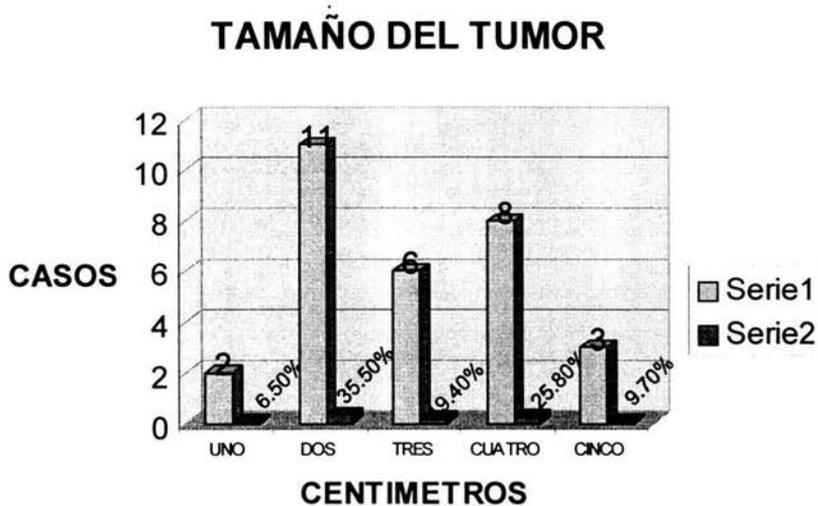


Tabla y Grafica No. 4. Tamaño del tumor en todas las etapas clínicas.

NUMERO DE GANGLIOS

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje valido
Valido	UNO	16	51.6	53.3
	DOS	14	45.2	46.7
	Total	30	96.8	100.0
Missing	System	1	3.2	
	Total	31	100.0	

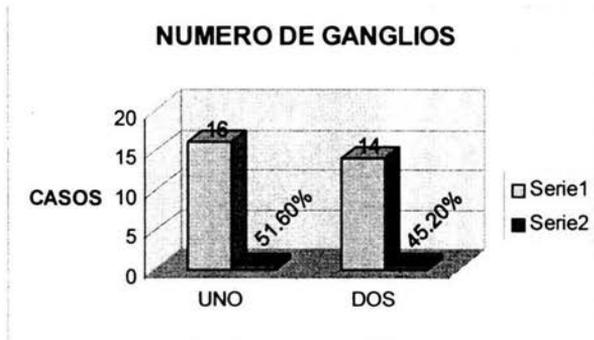


Tabla y Grafica No 5. Numero de ganglios centinelas encontrados en cada DA

ESTA TESIS NO SALE
DE LA BIBLIOTECA

TAMAÑO DEL GANGLIO

	Milímetros	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje valido
Valido		1	3.2	3.2
	uno	9	29.0	29.0
	dos	21	67.7	67.7
	Total	31	100.0	100.0

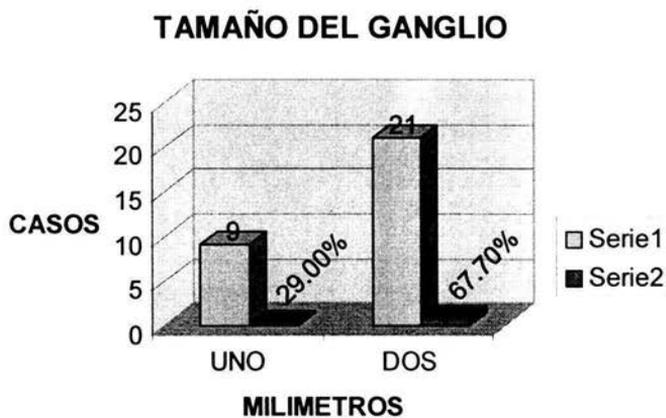


Tabla y Grafica No 6. Tamaño del ganglio centinela

TOTAL DE GANGLIOS

	Ganglios	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje valido
Valid	15	7	22.6	23.3
	16	17	54.8	56.7
	17	2	6.5	6.7
	18	4	12.9	13.3
	Total	30	96.8	100.0
Missing	System	1	3.2	
Total		31	100.0	

TOTAL DE GANGLIOS

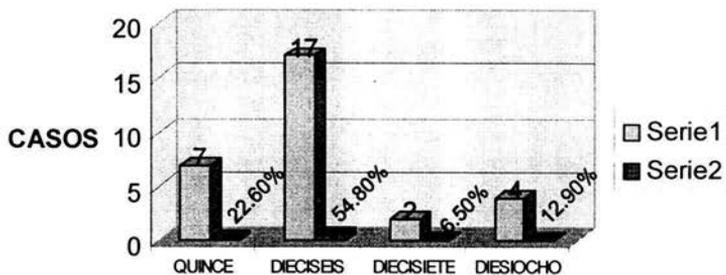


Tabla y Grafica No. 7. Total de ganglios centinelas y no centinelas en cada D.A.

NIVEL GANGLIONAR

	NIVEL	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje valido
Valido		3	9.7	10.0
	II	22	71.0	73.3
	III	5	16.1	16.7
	Total	30	96.8	100.0
Missing System		1	3.2	
Total		31	100.0	

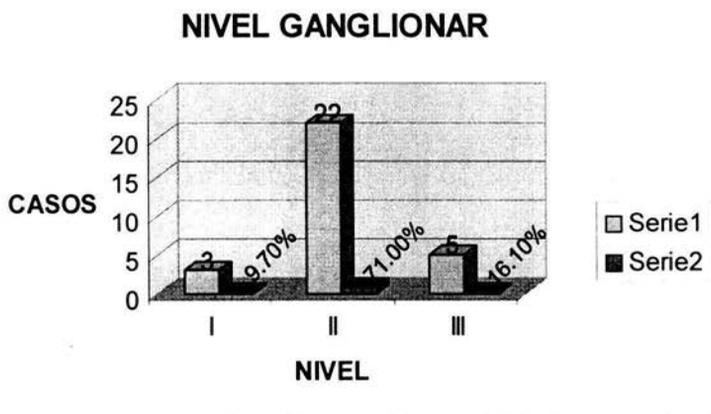


Tabla y Grafica No. 8. Nivel ganglionar, en donde se encontró el ganglio centinela

ETAPA CLINICA

	ETAPA	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje valido
Valido	I	7	22.6	23.3
	II	14	45.2	46.7
	III	9	29.0	30.0
	Total	30	96.8	100.0
Missing	System	1	3.2	
Total		31	100.0	

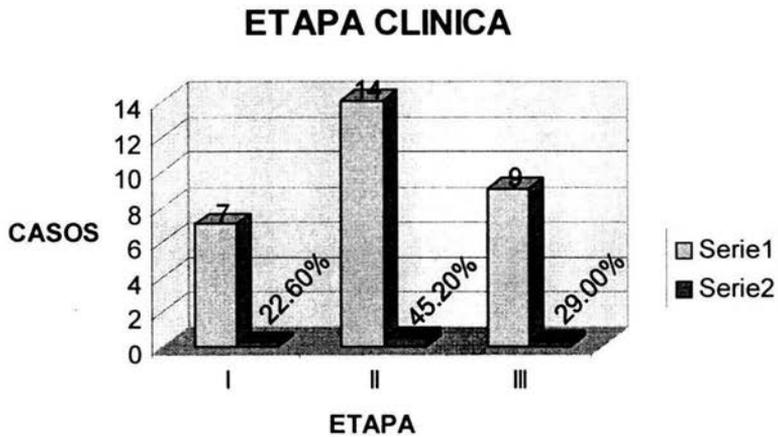


Tabla y Grafica No. 9. Etapa clínica del cáncer de mama, mas frecuente

CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PARTICIPACIÓN EN PROYECTOS DE INVESTIGACION CLINICA.

México DF, a de 2004.

Por medio de la presente acepto participar en el proyecto de investigación titulado: GANGLIO CENTINELA: VALOR PREDICTIVO DE METASTASIS EN CANCER DE MAMA; registrado ante el Comité Local de Investigación Médica con el numero 029/03.

El objetivo de este estudio es saber si el ganglio centinela estadifica con sensibilidad adecuada a las pacientes con cáncer infiltrante de mama en etapas I, II, NO.

Se me ha explicado que mi participación consistirá en formar parte de un grupo de pacientes con cáncer de mama en estadios antes mencionados y cooperar para la realización del procedimiento que consiste en la administración de Coloide Renio marcado, con tecnecio 99, vía peritumoral y la disección ganglionar axilar subsecuente.

Declaro que se me ha informado ampliamente sobre los posibles riesgos, inconvenientes, molestias y beneficios derivados de mi participación en el estudio que son: urticaria alérgica, así como la anafilaxia, o bien el linfa edema postoperatorio, los cuales son efectos secundarios raros, por la que la seguridad del procedimiento se considera alta.

El investigador principal se ha comprometido a darme información oportuna sobre cualquier procedimiento alternativo adecuado que pudiera ser ventajoso para mi tratamiento, así como ha responder cualquier pregunta y aclarar cualquier duda que le plantee acerca de los procedimientos que se llevaron a cabo, los riesgos, beneficios o cualquier otro asunto relacionado con la investigación o con mi trabajo.

Entiendo que conservo el derecho de retirarme del estudio en cualquier momento en que lo considere conveniente, sin que ello afecte la atención médica que recibo del instituto.

El investigador principal me ha dado seguridades de que no se me identificara en las presentaciones o publicaciones que deriven de este estudio y de que los datos relacionados con mi privacidad serán manejados en forma confidencial. También se ha comprometido a darme la información actualizada que se obtenga durante el estudio, aunque esta pudiera hacerme cambiar de parecer respecto a mi permanencia en el mismo.

Nombre y firma del paciente

Nombre, matricula y firma del investigador

Testigo

Testigo

CLAVE DE LA NORMA 2800-04-032-0007

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Gallegos Hernández JF. Cirugía estadificadora con mínima invasión en cáncer de mama. El Valor del ganglio centinela. *Ginec Obstet Mex* 2002; 70(7); 7-10.
2. Varonesi U, Galimberti V, Zurrada S. Sentinel Lymph node biopsy as an indicator for axillary dissection in early breast cancer. *Eur J Cancer* 2001; 37, 454-8.
3. Giuliano AE, Kirgan DM, Guenther JM, Morton DL. Lymphatic mapping and sentinel lymphadenectomy for breast cancer. *Ann surg* 1994; 220; 391-401
4. Fitzgibbons PL, Page DL, Weaver. Prognostic factors in breast cancer. College of American Pathologist Consensus Statement 199. *Arch Pathol Lab Med* 124; 966-978.
5. Bass SS, Cox CE, Ku NN, Berman C, Reintgen D. The role of sentinel lymph node biopsy in breast cancer 199; 189; 183-94.
6. Siegel BM, Mayzel KA, Leve SM. Level I and II axillary dissection in the treatment of early stage breast cancer. *Arch Surg* 1990; 125; 1144-7
7. Morton DL, Wen DR, Wong JH, Economou JS, Cagle LA y Col. Technical details of intraoperative lymphatic mapping for early stage melanoma. *Arch Surg* 1992; 127; 392-99.
8. Cabañas RM, The concept of the sentinel lymph node. *Rec Res Can Res* 2000; 157; 109-20.

9. 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; 335-340.
10. Lichter AS et al. Mastectomy versus breast conserving therapy in the treatment of stage I and II carcinoma of the breast. *J Clin Oncol* 1992M; 10: 976.
11. Fisher B et al. Ten year results of a randomized clinical trial comparing radical mastectomy and total mastectomy with or without radiation. *N Engl J Med* 1985; 312: 665.
12. Krag D, Weaver D, Aschikaga T, et al. The sentinel node in breast cancer. *N Engl J Med* 1998M; 339: 941-946.
13. Tuttle TM, Zogakis TG, et al., A review of technical aspect of sentinel lymph node identification for breast cancer. *J Am Coll Surg.* 2002; 195; 2: 261-268.
14. Varonesi U, Paganelli G, Galimberti V, et al. Sentinel of biopsy to avoid axillary dissection in breast cancer with clinically negative lymph node. *Lancet* 1997;349; 1864-67.
15. McMasters KM, Tuttle TM, Carlson DJ, et al. Sentinel lymph node biopsy for breast cancer: a suitable alternative to routine axillary dissection in multiinstitutional practice when optimal technique is used. *J Clin Oncol* 2000; 18:250-66.
16. Schwartz GF, Giuliano AE, Varonesi U. Proceedings of the consensus conference on the role of sentinel lymph node biopsy in carcinoma of the breast. *Human Pathology.* 2002; 33; 6: 579-589