



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO
FACULTAD DE MEDICINA, DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
UNIDAD MEDICA DE ALTA ESPECIALIDAD
HOSPITAL DE ONCOLOGÍA UMAE 6.1.1
CENTRO MEDICO NACIONAL IGLO XXI.

**VALORACION CLINICA DE LA AXILA EN
PACIENTES CON CANCER DE MAMA
TEMPRANO TRATADAS CON DISECCION
RADICAL DE AXILA.**

PARA OBTENER EL DIPLOMA DE ESPECIALISTA EN

ONCOLOGÍA QUIRÚRGICA

PRESENTA

DR. OMAR ELI HERNANDEZ MANRIQUE.¹

ASESORES:

Dr. Sinuhe Barroso ²

Dra. Dulce Maria Hernández Hernández ³

1: Residente de oncología quirúrgica del HOCMNSXXI
2: Jefe del Servicio de Tumores de Mama del HOCMNSXXI
3: Jefe del Departamento de Epidemiología del HOCMNSXXI.



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.

ÍNDICE	3
ANTECEDENTES CIENTÍFICOS	4
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	8
JUSTIFICACIÓN	9
OBJETIVOS	11
MATERIAL Y MÉTODOS	12
ASPECTOS ETICOS	16
RESULTADOS	17
DISCUSIÓN	24
CONCLUSIONES	31
BIBLIOGRAFIA	32

ANTECEDENTES CIENTIFICOS

En el mundo se reportan anualmente 1 millón cincuenta mil nuevos casos de cáncer de mama, siendo la neoplasia maligna más frecuente en las mujeres y además la de mayor mortalidad (370,000 muertes anualmente). En México de acuerdo con el registro histopatológico de neoplasias malignas de la secretaria de salud en el año 2001 se reportaron 3 574 muertes por cáncer de mama con un promedio de edad de 58 años. De acuerdo al estadio clínico en el 2003 en el servicio de tumores de mama del HOCMNSXXI se presentaron en EC0 3%, ECI 7%, ECII 61% y ECIII 28%. El tratamiento actual en estas etapas clínicas es la mastectomía radical modificada o cirugía conservadora de mama+radioterapia de acuerdo a varios ensayos clínicos se ha concluido que ambos tratamientos son equivalentes **(1)**. Los pacientes en estas etapas clínicas requieren de la disección axilar al menos de los niveles I y II y extenderse al nivel III solo si la enfermedad es macroscópica en los niveles I y II. **(2)** El estándar de oro: la disección axilar (ALND) para la estadificación linfática regional se estableció desde 1890 por William Halsted.

Los ganglios linfáticos permanecen como el más importante factor pronostico en el cáncer de mama operable, y los ganglios clínicamente positivos son particularmente un signo de peor pronostico, la valoración clínica de la axila es poco confiable, y sin embargo es la base de la estadificación inicial **(3)**. El diagnostico temprano ha incrementado la incidencia de tumores pequeños los cuales son infrecuentemente asociados con metástasis ganglionares **(4)**. Los factores pronósticos de metástasis ganglionares incluyen tamaño del tumor, invasión Linfo-vascular, grado del tumor y edad del paciente. El estatus de los receptores, ploidia del DNA, localización del tumor, método de detección y la presencia de calcificaciones tipo casting en la mastografía han tenido algún valor pronostico. **(5)**. Sin embargo ninguna combinación de factores pronósticos del estado ganglionar de la axila ha reemplazado la resección quirúrgica y estudio de los ganglios linfáticos **(6)**.

La alteración anatómica causada por la **ALND** (disección linfática axilar) puede resultar en linfedema, lesión de nervios, disfunción del hombro y otras

complicaciones que pueden comprometer la funcionalidad y calidad de vida. El reporte de incidencia de linfedema es del 50% y varía ampliamente dependiendo de la definición de linfedema, extensión de la disección axilar, uso de radioterapia y tiempo del seguimiento. El dolor y alteraciones neurológicas pueden persistir en 20% de los pacientes.

Estudios sistemáticos en cáncer de mama han mostrado que la diseminación es a uno o pocos ganglios centinelas antes de la diseminación a otros ganglios axilares y que estos pueden ser identificados usando tinción con azul vital, un radió- coloide o ambos **(7)**.

Los hallazgos de estudios han sugerido que la identificación y muestreo del ganglio centinela referido como biopsia del ganglio centinela (**SNB**), puede ser realizado confiablemente en pacientes seleccionados con cáncer de mama en etapa temprana por un experto grupo multidisciplinario (cirujano, patólogo, médico nuclear), reduciendo la necesidad de **ALND** y evitar la morbilidad asociada. **(7-8)**. A pesar de existir pocos estudios controlados de **SNB** (Biopsia del ganglio centinela), este procedimiento ha sido ampliamente practicado en los Estados Unidos, Europa, Australia y de la misma manera en los centros de referencia en oncología en la República Mexicana.

La incidencia de recurrencia axilar después de hallazgos negativos en **SNB** es comparable al seguimiento de la **ALND** **(7-9)**.

De acuerdo con el último consenso de la American Society of Clinical Oncology Guideline publicado en Septiembre del 2005, el panel apoya el uso de él **SNB** para la estadificación de la enfermedad en mujeres con ganglios clínicamente negativos. El panel recomienda que los ganglios palpables sospechosos también puedan someterse como **SNB**, y que en este contexto el cirujano pueda tener un bajo umbral para caer en la **ALND**, particularmente para pacientes en quienes la presentación clínica sugiere una alta probabilidad de metástasis axilares **(10)**. El **SNB** tiene similares resultados en porcentajes de falsos positivos en el escenario de mastectomía y cirugía conservadora de mama **(11)**. El único estudio prospectivo, aleatorizado que compara disección axilar y mapeo linfático ha sido reportado por Veronesi realizado en pacientes con cáncer unifocal de 2cms o menos; 257 pacientes en el brazo de la disección

axilar y 259 en el de BGC , en este ultimo se completo con disección axilar si el ganglio era positivo. Si el mapeo linfático fallaba el paciente era excluido del estudio. El porcentaje de falsos positivos con **SNB** fue de 8.8%(95% CI, 3.9 a16.6) y el valor predictivo negativo fue de 95.4% (95% CI 91.1-98.0). Hubo pocas complicaciones axilares y menos morbilidad en el grupo de disección axilar cuando el mapeo linfático fue positivo. Los pacientes que no tuvieron disección axilar no tuvieron recurrencias axilares . No hubo diferencia en supervivencia con una media de seguimiento de solo 46 meses y el estudio tuvo débil poder estadístico para determinar diferencias en supervivencia. El Nacional Surgical Adjuvant Breast and Bowel Projejt(NSABP) B-32 se encuentra pendiente de terminar , en este estudio el **SNB** seguido de **ALND** es comparado con **SNB** seguida de **ALND** solo si se encontró tumor en el **SLN**. Este estudio multiinstitucional se designo para examinar la supervivencia a largo plazo de el SNB solo y la morbilidad comparada con la disección axilar. 5611p fueron aleatorizados en el estudio. En los pacientes en quienes se realizo SNB seguida de **ALND** , el mapeo linfático fue exitoso en 97.1%, el porcentaje de falsos-negativos fue de 9.7% y el valor predictivo negativo fue de 96.1% (12).

La mayoría de los centros de Europa y EU realizan **SNB** solo cuando el **SLN** (ganglio centinela) esta libre de tumor y realizan disección axilar si los hallazgos de el SNB indican metástasis axilares.

Los recientes reportes de meta-análisis han demostrado que los pacientes con SLN positivo; 48.3% (95% CI 35-62) se encontró que tenían metástasis adicionales en la **ALND** (10).

El sistema de estadificación de la AJCC 2002 , el pN0 no se altera por grupos de células tumorales aisladas de 0.2mm o menos .

Permanece desconocido si los grupos de células tumorales aisladas o micro-metástasis (metástasis ganglionares mayores de 0.2mm pero no mayores de 2mm) detectadas con hematoxilina y eosina o con tinciones especiales representan un pronostico adverso y si la ALND debe de realizarse en estos casos. Sin embargo se han encontrado metástasis en ganglios no centinelas en

aproximadamente 10% de los pacientes con células tumorales aisladas en el SLN y en 20 a 35% de los pacientes con micro-metástasis en el SLN **(14)**.

La guías de tratamiento actual consideran a las pacientes con ganglios axilares clínicamente positivos como contraindicación para el mapeo linfático y disección selectiva del ganglio centinela **(15)**. Sin embargo la examinación clínica de la axila es imperfecta y los resultados de 5 series **(16-17)**, de la era de la disección axilar nos demuestran un PPV (valor predictivo positivo) de 64% a 82%, un valor predictivo negativo del 50% al 63% y una exactitud global del 63% al 68%.

En el servicio de tumores de mama del CMNSXXI se realizó un estudio retrospectivo en el 2003 en mujeres con cáncer de mama EC 0, I y II sin ganglio palpable que fueron sometidas a mapeo linfático y biopsia del ganglio centinela con evaluación transoperatoria del ganglio centinela con impronta citológica, obteniendo una sensibilidad de la prueba del 79%, especificidad del 98%, valor predictivo positivo del 93% y valor predictivo negativo del 92%. Hubo 4 casos de falsos negativos, de los cuales 3 fueron por micrometastasis. Los resultados demostraron ser bastante seguros para la impronta citológica, con una probabilidad del 6% de realizar una segunda cirugía para un vaciamiento axilar y del 7% de hacer un vaciamiento axilar no útil.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Conocer y comparar la valoración clínica inicial con el reporte de patológica en pacientes con cáncer de mama en etapas I y II con ganglio palpable (N1) que tuvieron tratamiento radical en la axila.

JUSTIFICACIÓN

En el servicio de tumores de mama de la UMAE de Oncología Centro Médico Nacional

Siglo XXI, a partir de su formación en el 2000, el número de procedimientos quirúrgicos se ha incrementado 20% anualmente, notándose un incremento en el número de mastectomías y un aumento en el número de cirugías conservadoras con respecto a las mastectomías en etapas tempranas (68 de 135 procedimientos).

En el año 2003 se realizaron 426 procedimientos de los cuales 45% fueron mastectomías, 23% cirugías conservadoras y el resto otros procedimientos.

La relación proporcional de acuerdo al estado clínico, nos demuestra que el porcentaje de casos en etapas 0, I y II representan el 70%. El tratamiento en estas etapas clínicas (I y II) actualmente es la mastectomía radical modificada o cirugía conservadora de mama +radioterapia. Los pacientes con cáncer de mama en etapas tempranas (I y II) requieren de disección axilar al menos en los niveles I y II y extenderse al nivel III solo si la enfermedad metastásica es macroscópica en niveles I y II

Actualmente el Mapeo linfático y la disección selectiva del ganglio centinela se considera una alternativa inicial apropiada en lugar de la disección radical axilar en pacientes con cáncer de mama en etapa temprana con ganglios axilares clínicamente negativos. Sin embargo cerca de 1/3 de los ganglios de los ganglios clínicamente negativos son falsos negativos y también 1/3 de los ganglios clínicamente positivos son falsos positivos, de acuerdo a esto probablemente estemos realizando por lo menos un 30% de disecciones axilares radicales de más en pacientes que probablemente se beneficiarían de un procedimiento conservador y evitar el riesgo de linfedema o daño a estructuras nerviosas.

La finalidad de este trabajo es conocer el porcentaje de falsos positivos en pacientes con cáncer de mama en etapas tempranas con ganglios axilares

clínicamente positivos y conocer que pacientes serian candidatos a un procedimiento conservador bajo un protocolo de estudio prospectivo para su validación.

OBJETIVOS

1. Conocer el porcentaje de falsos positivos en pacientes con cáncer de mama etapas clínicas I y II con ganglios palpables que fueron sometidos a mastectomía radical o disección radical de axila.
2. Identificar las características de las pacientes con ganglio negativo o positivo posterior al tratamiento radical en la axila.

MATERIAL Y METODOS

DISEÑO DEL ESTUDIO:

Retrospectivo, transversal, descriptivo y observacional.

Retrospectivo: Se identificaran las pacientes con cáncer de mama etapa temprana y con tratamiento radical en la axila.

Transversal: Se revisara una sola vez el expediente clínico y el resultado de patología.

Observacional: Solo se medirá el fenómeno, no se modificara ninguna variable.

UNIVERSO DE TRABAJO:

Esta constituido por el total de pacientes con cáncer de mama EC I y II con ganglios clínicamente palpables y con tratamiento radical en la axila durante el periodo comprendido entre el 1 de enero al 31 de diciembre del 2004 en el servicio de tumores de mama del Hospital de Oncología del CMN SXXI.

DEFINICION OPERACIONAL DE LAS VARIABLES.

Etapa clínica inicial de acuerdo a la **AJC/UICC del 2002:**

T Tamaño del tumor.

T1a Mayor a 0.1cm pero no mayor a 0.5cm.

T1b Mayor a 0.5cm pero no mayor a 1cm.

T1c Mayor a 1cm pero no mayor a 2cm.

T2 Mayor de 2cms pero no mayor de 5cms.

T3 Mayor de 5cms.

N1 Presencia de ganglios axilares palpables previos al procedimiento quirúrgico cuya característica principal es que son móviles.

Etapa patológica de acuerdo a la AJC/UICC del 2002:

pT se correlaciona con la clasificación clínica.

pN1mi Micrometástasis (mayores de 0.2 mm pero no mayores de 2mm).

pN1a Micrometástasis en 1-3 ganglio(s), incluyendo al menos uno mayor de 2mm

pN1b Ganglios de la mamaria interna con metástasis microscópica detectadas por disección del ganglio centinela pero no clínicamente aparentes.

pN1c Metástasis en 1-3 ganglios axilares y a la mamaria interna con enfermedad microscópica detectada por disección del ganglio centinela pero no clínicamente aparente.

pN2a Metástasis en 4-9 ganglios axilares, incluyendo al menos uno mayor de 2mm

pN2b Metástasis en ganglio(s) de la mamaria interna, en ausencia de metástasis axilares.

pN3a Metástasis en 10 o mas ganglios axilares(al menos uno mayor de 2mm) o metástasis infraclaviculares.

pN3b Metástasis clínicamente aparentes en ganglio(s) de la mamaria interna en presencia de ganglio(s) axilares positivos; o metástasis en más de 3 ganglios y ganglios de la mamaria interna con metástasis microscópicas detectadas por disección del ganglio centinela pero no clínicamente aparentes

pN3c Metástasis en ganglios linfáticos supraclaviculares.

Dissección Radical de axila (ALND).

Extirpación de los ganglios linfáticos de la región axilar, en la practica actual incluye los niveles I y II, el nivel III se resecan en forma opcional.

Mastectomía Total.

Resección total del tejido mamario, incluyendo el complejo areola pezón ,tejido de la cola de Spence y fascia del pectoral mayor.

Mastectomía radical modificada.

Resección total del tejido mamario como en la mastectomía total incluyendo la disección radical ganglionar.

Mapeo Linfático y Biopsia del ganglio centinela (SNB).

Mediante el uso de un colorante y/o un radioisótopo inyectado peritumoral o intradérmico superficial a la lesión tumoral , se logra la difusión trans-linfática y localización del 1er ganglio linfático al que drena la zona tumoral . Se extirpa vía quirúrgica y se estudia histológicamente en búsqueda de enfermedad metastásica . La correlación que existe entre el estado del ganglio y el resto de la axila es del 95-97%.

Grupos de Etapificación de acuerdo a la AJC/UICC 2002

Estadio 0	Tis	N0	M0
Estadio I	T1*	N0	M0
Estadio IIA	T0	N1	M0
	T1*	N1	M0
	T2	N0	M0
Estadio IIB	T2	N1	M0
	T3	N0	M0
Estadio IIIA	T0	N2	M0
	T1*	N2	M0
	T2	N2	M0
	T3	N1,N2	M0
Estadio IIIB	T4	N0,N1,N2	M0
Estadio IIIC	Cualquier T	N3	M0
Estadio IV	Cualquier T	Cualquier N	M1

CRITERIOS DE SELECCIÓN:

Criterios de inclusión:

Pacientes con cáncer de mama etapa clínica IIA(T1N1M0) y IIB (T2N1M0) con tratamiento radical en la axila en el periodo comprendido del 1 de enero del 2004 al 31 de diciembre del 2004 y que cuenten con el reporte oficial del departamento de anatomía patológica y corroboración de carcinoma invasor.

Criterios de no inclusión:

Información incompleta en el expediente clínico.

Expediente clínico incompleto o extraviado.

Criterios de exclusión:

Pacientes con tratamiento radical en la axila realizado fuera de la unidad.

SISTEMA DE CAPTACION DE LA INFORMACION:

Se revisaron los expedientes de las pacientes postoperadas con tratamiento radical en la axila del 1 de enero del 2000 al 31 de diciembre del 2004, así como los reportes finales de patología.

DETERMINACION ESTADISTICA DE LA MUESTRA:

Fue establecida por el universo de trabajo.

ANALISIS ESTADISTICO:

Descriptivo, con medidas de tendencia central y estadística inferencial no paramétrica con Chi cuadrada

CONSIDERACIONES ETICAS:

“ Este estudio se ajusto a las normas éticas institucionales y a la ley general de salud en materia de experimentación en seres humanos, así como a la declaración de Helsinki con modificación en el congreso de Tokio, Japón en 1983 ”.

CONSIDERACION DE LAS NORMAS E INSTRUCTIVOS INSTITUCIONALES

Este estudio se ajusta a las normas e instructivos institucional en materia de investigación.

RESULTADOS

Se obtuvieron un total de 138 pacientes tratadas con mastectomía radical modificada ó cirugía conservadora en el 2004, excluyéndose 6 pacientes por datos incompletos que resultaron ser pN1 y los cuales no se incluyeron por no localizar el expediente clínico en 5 casos y 1 por ser del genero masculino. Quedaron para el análisis 132 pacientes, con una media de edad de 55.7 y una mediana de 53 con un mínimo de edad de 31 años y máximo de 89 años.

De acuerdo al tamaño del tumor clínico la media fue de 31.7mm y la mediana de 30mm con un valor mínimo de 12mm y máximo de 50mm. En cuanto al tamaño del tumor patológico la media y la mediana fue de 25mm con un valor mínimo de cero y máximo de 57mm.

En cuanto a la localización 53 pacientes tuvieron el tumor en la mama derecha (40.2%) y 79 pacientes en la mama izquierda (59.8%).

El cuadrante mas afectado fue el cuadrante superior externo con 45casos(34.1%), y en orden decreciente fueron: interlineas de superiores con 24p(18.2%), interlineas de externos con 20p (15.2%),cuadrante superior interno 14p(10.6%), central con 11p (8.3%) , cuadrante inferior externo 9p(6.8%), interlineas de internos 5p (3.8%), cuadrante inferior interno 3p (2.3%) e interlineas de inferiores 1p (.8%).

Por etapa clínica 22 pacientes fueron IIA (16.7%) y 110 pacientes IIB (83.3%). De acuerdo al resultado de patología 78 pacientes correspondieron al tipo ductal (59.1%), 37 fueron de histología mixta (28%), 16 pacientes correspondieron al lobulillar 12.1 y mucinoso 1. **Tabla 1**

Características Clínicas del tumor **Tabla 1.**

	Frecuencia(pacientes)	Porcentaje
Edad(años)	55.7(31-89)	
Tumor(milímetros)	31.71mm(clínico) 25mm(patológico)	
Mama derecha	53	40.2
Mama izquierda	79	59.1
Etapa clínica IIA	22	16.7
Etapa clínica IIB	110	83.3
Ductal (Histología)	77	58.3
Mixto (Histología)	37	28.0
Lobulillar (Histología)	16	12,1
Mucinoso (Histología)	1	0.8

De acuerdo a la edad de presentación en relación a ganglio positivo o negativo no se observo diferencia en los subgrupos (**Tabla 2**).

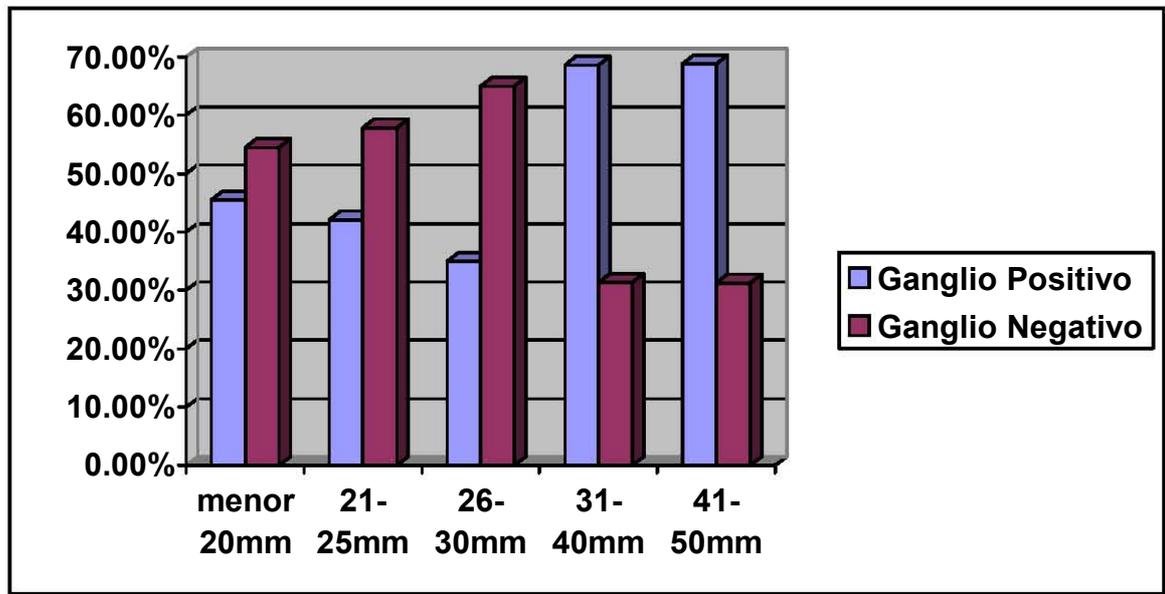
Tabla de contingencia de grupos de edad y ganglio positivo/negativo Tabla2.

Grupos de Edad (años)	Ganglio negativo		Ganglio positivo		Total
	No	%	No	%	
Menos de 45	16	53.3	14	46.7	30
46-55	19	41.3	27	58.7	46
56-65	13	56.5	10	43.5	23
66 –mas	17	51.5	16	48.5	33
Total	65	49.2	67	50.8	132

En cuanto a la relación del tamaño del tumor previo al procedimiento quirúrgico y su correlación con el resultado de patología de ganglios positivo o negativo se observo una p de 0.23 correlacionándose un mayor tamaño del tumor con mayor probabilidad de ganglio positivo, lo cual se observo en el grupo de 31-

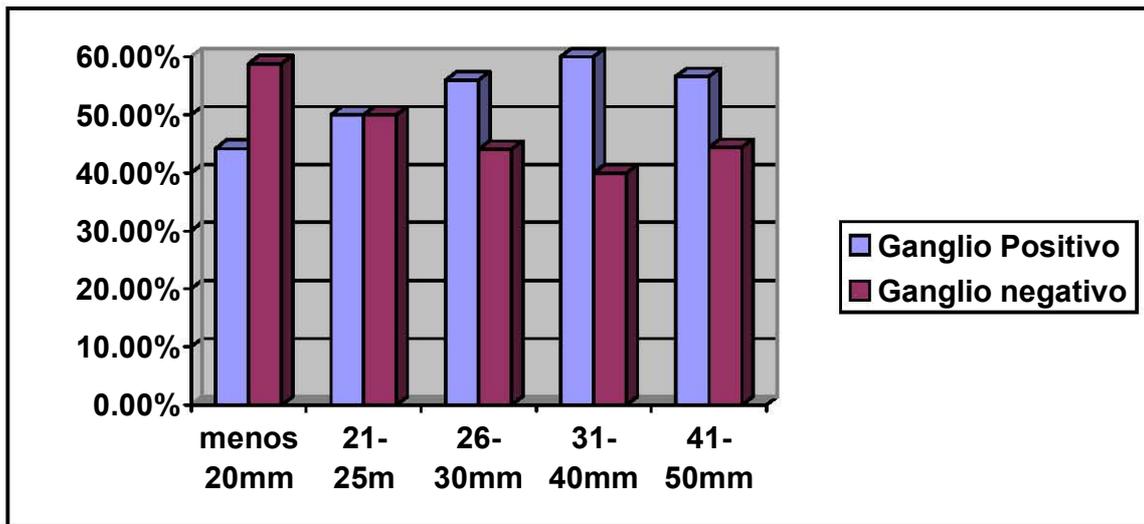
40mm con 66.6% de ganglio positivo y el grupo de 41-50mm con 68.6 % de ganglios positivos. Se obtuvo un valor de Chi-cuadrada de de 0.023 **Grafico 1**

Grafico 1 Relación Tamaño del tumor clínico-Ganglio positivo o negativo.



Se realizo el mismo análisis con el tamaño del tumor patológico con mayor porcentaje de positividad en los grupos de 26-30mm, 31-40mm y 41-50mm con 56%, 60% y 56.6%. Se invirtió el valor cuando el tamaño fue menor o igual a 20mm con 55.8%(29 pacientes) contra 44.2%(23 pacientes) para ganglio negativo. El valor de Chi-cuadrada fue 0.781. **Grafica 2.**

Grafico 2 Relación del tamaño del tumor patológico-ganglio positivo o negativo



De acuerdo a su localización el cuadrante superior interno 11 pacientes tuvieron ganglios negativos (78.6 %) contra 3 pacientes (21.4%) con ganglios positivos, de la misma manera 4 pacientes en interlineas de internos fueron ganglio negativo (80%) contra 1 paciente con ganglio positivo (20%). Todo lo contrario del nivel central (areolar) con 8 pacientes con ganglio positivo (72.7%) contra 3 pacientes con ganglio negativo (27.3%).

Por etapa clínica tampoco se observó diferencia significativa sin embargo la ECIIA tuvo 59.1% de ganglios negativos (13 pacientes) contra 40.9%(9 pacientes) con ganglio positivo. Y con la ECIIB se observó lo contrario con 52.7% (58 pacientes) con ganglio positivo contra 49.2%(65 pacientes) con ganglio negativo.

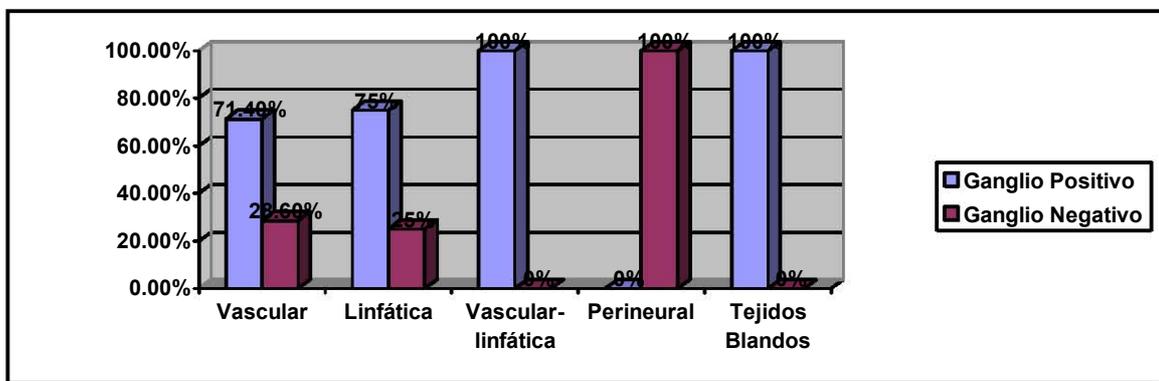
En cuanto a la histología se observó diferencia con el lobulillar con 10 pacientes con ganglio negativo (62.5%) contra 6 pacientes con ganglio positivo(37.5%). Todo lo contrario del ductal con 45 pacientes con ganglio positivo (58.4%) contra 32 pacientes con ganglio negativo (41.6%).

De acuerdo al **Scarf Bloom Richarson** el grado I tuvo 65.2% de probabilidades de ser negativo el ganglio contra 34.8% de ser positivo, el grado

2 fue de 45.5% contra 54.5% y el 3 de 46.7 contra 53.3% respectivamente. En 17 pacientes no se encontró el reporte del grado de SBR.

La infiltración vascular, linfática, vascular-linfática y a tejidos blandos se correlaciono con ganglio positivo con 71.4%(5 pacientes vs 2), 75%(6 pacientes vs 2), 100%(4 paciente vs 0) y 100%(1 pacientes vs 0) respectivamente, con valor de Chi-cuadrado de .013. **Grafico 3.**

Grafico 3 Relación infiltración vascular, linfática, perineural y a tejidos blandos con ganglios positivos o negativos.



Del total de pacientes 67% tuvieron ganglios positivos que nos representan 50.8% y 65 fueron ganglios positivos para un 49.2%.

De los pacientes con ganglios positivos: 21 presentaron solo un ganglio positivo para un total de 31.3% y 10 presentaron 2 ganglios positivos (14.9%) es decir que 46.3% de los pacientes presentaron solo uno ó 2 ganglios positivos (**ver Tabla 3**)

Tabla 3 Numero de ganglios positivos por paciente.

Numero de Ganglios Positivos	Pacientes	Porcentaje
1	21	31.3%
2	10	14.9%
3	8	11.9%
4	7	10.4%
5	4	6.0%
6	5	7.5%
7	1	1.5%
9	1	1.5%
10	3	4.5%
13	2	3.0%
14	1	1.5%
15	1	1.5%
18	1	1.5%
25	1	1.5%
35	1	1.5%
Total	67 pacientes	100%

En lo que respecta a la valoración clínica inicial de la axila, se observó una tendencia a no comentar las características del ganglio y solo describir su tamaño en 101 pacientes (76.5%), en 2 casos se describió como dudoso y en 29 casos como sospechoso y en un caso se omitió la valoración y no se incluyó en el análisis. De acuerdo a esto se obtuvo el siguiente porcentaje de ganglios positivos (**tabla 4**).

Tabla 4 Correlación Valoración clínica axilar-ganglios positivos.

Valoración	Ganglio Positivo	Ganglio Negativo	Total
Sin descripción	48	52	100
Porcentaje	75.1	77.6	76.3
Sospechoso	15	14	29
Porcentaje	23.4	20.9	22.1
Dudoso	1	1	2
Porcentaje	1.6	1.5	1.5
Total	64	67	131
Porcentaje	100	100	100

DISCUSION.

La mayoría de los estudios con mapeo linfático excluyen a pacientes con ganglios clínicamente positivos en la axila. Estudios previos han sugerido que aproximadamente 25% de falsos positivos en la valoración clínica de la axila **(3)**. La American Society of Clinical Oncology Guideline no recomienda la realización del mapeo linfático en este escenario. **(10)**. En el cuadro siguiente se presentan resultados de 5 estudios que valoran la valoración axilar clínica con la patológica. Tabla 5.

Tabla 5. Estudios de valoración axilar clínica-patológica.

	N pacientes	PPV %	NPV %	Exactitud
Cutler 1970	1 210	65	58	65
Fisher(NSABP B04 1981	641	73	61	66
De Freitas(14) 1991	115	82	50	68
Vaidya(15) 1996	200	76	58	66

NPV (valor predictivo negativo), PPV valor predictivo positivo.

En el presente estudio solo en 29 pacientes el clínico describió como sospechosos los ganglios axilares, de los cuales 15 fueron negativos y 14 positivos en el reporte de patología. Esto nos representa 48.27% de probabilidad de obtener ganglios positivos si se describe como sospechosa la valoración axilar, en el resto de los pacientes solo se limito a describir el tamaño (100 pacientes) y en uno se describió como dudoso. Existe un solo estudio retrospectivo realizado en el Memorial Sloan Kettering Cancer Center realizado por Specht retrospectivo en donde dividen a los pacientes en 2 grupos (altamente sospechosos y moderadamente sospechosos para ganglios positivos).

Los resultados afirman que la valoración clínica fue inadecuada en 41% de los pacientes con un porcentaje de falsos positivos de 53% para el grupo con

sospecha moderada(ganglios firmes, cortos y mas grandes que los contralaterales) y 23% de falsos positivos para los altamente sospechosos (27). De un total de 132 casos catalogados inicialmente como N1 independientemente de tamaño del tumor, se obtuvo un 49.2% de pacientes con ganglios negativos (65 pacientes) y 50.8%(67 pacientes) con ganglios positivos, valores menores a los ya reportados en estudios previos y que nos predice un alto porcentaje de pacientes (prácticamente la mitad) que al momento de su valoración clínica realmente tenga una axila negativa. El ganglio linfático normal varía ampliamente en tamaño, consistencia y contenido de grasa. Durante la cirugía una adenopatía reactiva puede ser indistinguible de ganglios metastásicos y ganglios metastáticos pueden verse prácticamente normal. Esta variabilidad sugiere un amplio rol para el mapeo linfático en seleccionados pacientes con ganglios sospechosos. Herrada y colaboradores encontró que la valoración axilar con ultrasonido fue superior a la examinación física y a la mastografía en identificar ganglios metastáticos (15). Krishanmrthy reporto una exactitud preoperatorio del 79% con BAAF guiada por ultrasonido y noto que la mayoría del las discrepancias entre los resultados de la BAAF y el reporte final con una incompleta imagen de la axila con el ultrasonido y depósitos pequeños metastáticos menores de 0.5mm y quimioterapia neoadyuvante (16).

El tamaño del tumor cuando fue de 31-40mm y 41-50mm se correlaciono con mayor probabilidad de obtener un ganglio positivo (65% VS 35% y 68.6% VS 31.4% respectivamente) . En tumores menores de 25mm el valor de positividad o negatividad prácticamente fue similar, no así en tumores de 26-30mm con 65% de ganglios negativos vs 35% de ganglios positivos. El valor de Chi-cuadrada fue de .023. En cuanto a la Histología se correlaciono el tipo lobulillar con 62.5% de ganglios negativo (10p) y 7.5%(6p) de ganglios positivos. Cuando se tuvo un SBR de 1 en 62.2% (15p) fueron ganglios negativos y en 34.8% (8 p) fueron negativos. Con valores mayores de SBR se invirtió la relación hacia ganglios positivos con 54.5% y 53.3% para SBR de 2 y 3 respectivamente.

La infiltración vascular, linfática, vascular-linfática y a tejidos blandos cuando se presento se correlaciono con ganglios positivos en un 71.4%(5p) 75%(6p),

100%(4p) y 100% (5p) respectivamente con un porcentaje global de 84% cuando cualquiera de estas características esta presente con un valor de Chi cuadrada de .013. Specht encontró que el porcentaje de falsos positivos fue menos frecuente en tumores mas grandes y con alto grado histológico con una $p= 0.002(27)$. Un dato importante es que cuando los ganglios fueron positivos en un 31.3% de los pacientes solo fue positivo uno solo (21p) y en 14.9% fueron positivos en 2 ganglios. Recientes reportes de meta-análisis han demostrado que pacientes con ganglio centinela positivo 48.3% tenían enfermedad adicional en la disección axilar (95% CI 35-62), por ello el consenso de la ASCO recomienda la disección axilar de rutina en pacientes con ganglios positivos.

En importante tomar en cuenta los siguientes puntos:

- La **SNB** es mejor que la valoración clínica en predecir el estado ganglionar regional (axilar) con un rango de subetapificación del 14-45%. En comparación la subetapificación mediante la disección axilar de los niveles I y II es solo del 0.2 al 3.1% de los pacientes y la disección de los 3 niveles elimina este margen de error (17).
- Existe un importante numero de ganglios en la disección axilar para realizar la examinación patológica mas allá de la técnica estándar con hematoxilina y eosina (**H&E**) debido al tiempo y costo del procedimiento que ocasiona los cortes. La inmunohistoquímica (**IHC**) puede encontrar en un 10% de los casos ganglios positivos que inicialmente fueron negativos en la **SNB** sin embargo permanece desconocido si esto llega a ser relevante.(18)
- Con el Mapeo linfático es posible valorar los ganglios de la mamaria interna, supraclaviculares y otros ganglios no regionales. La verdadera frecuencia de los ganglios de la mamaria interna permanece desconocida con un amplio rango en los reportes de los estudios clínicos debido a diferentes protocolos de mapeo linfático
- La subetapificación con la **SNB** refleja un porcentaje de falsos positivos mayor y variable. En un prospectivo, multicentrico para validación de múltiples ganglios, los falsos positivos fueron al menos 4 veces mayor

que la subetapificación de la disección axilar del nivel I y II (no fueron cirujanos expertos) (19). **Tabla 6**

El ganglio centinela se puede identificar en el 95% de los pacientes con cáncer de mama y se ha demostrado que predice el estado del resto de la axila en el 95% de los casos (7). Evitar la disección axilar mediante la **SNB** es importante en T1a donde el porcentaje de afección ganglionar es del 4% y T1b de bajo grado descubiertos por mastografía del 5%. Cuando los ganglios son positivos estos pacientes tienen solo uno o 2 ganglios positivos en menos del 5% de los pacientes y en más del 30% son solo micrometastasis. En el **TNM** de la AJCC del 2002 la clasificación pN0 no cambia por acumulos de celular tumorales aisladas de 0.2 mm o menos independientemente de la técnica de tinción usada. En nuestro estudio se encontraron 3 reportes de patología con reportes de micrometastasis las cuales incluimos dentro del grupo de pN1. Permanece desconocido si las micrometastasis (células de 0.2mm y no mayores de 2mm) detectadas con hematoxilina y eosina o tinciones especiales representan un factor de pronostico adverso o si la disección axilar debe de realizarse en estos casos, es decir no existen suficientes datos para determinar si las células tumorales aisladas o las micrometastasis pueden ser un factor en la decisión del tratamiento., sin embargo las metástasis se encuentran en ganglios no centinelas en aproximadamente un 10% de los pacientes con células tumorales aisladas en el ganglio centinela y en 20 a 30% de los pacientes con micrometastasis en la **SNB** (14).

Tabla 6. Estudios multicentricos con Mapeo Linfático y SNB.

	No Centros	No Cirujanos	No Pacientes	SLN localizado %	Falsos positivos %

Krag 1998	11	11	433	93	11.4
Wong 2001		148	1436		8.3
Wong 2001		148	1415	90	
Dupont 2001	41		516	85	
Tafra 2001		48	529	87	13.0

¿Proporciona la Disección axilar beneficio en la supervivencia independientemente del tratamiento adyuvante? El NSABP B04 comparo mastectomía radical, mastectomía simple con radioterapia axilar y mastectomía simple sin tratamiento adyuvante. A 25 años de los últimos datos las conclusiones permanecen sin cambio: la disección axilar realizada profilácticamente no confiere beneficio en la supervivencia comparada con la observación, resección tardía de recurrencias axilares, el porcentaje de metástasis a distancia fue idéntico en todos los grupos (20). Harris y colaboradores noto que 35% de los pacientes en el brazo de la mastectomía simple tuvieron hasta 10 ganglios disecados inadvertidamente, no hubo información además del numero de pacientes con disección axilar y recaída a distancia y el tamaño de la muestra fue pequeño para detectar una diferencia en la supervivencia en el rango del 4-7% (21). A 25 años de los resultados del estudio de Danish que compara mastectomía radical con la técnica de Mc Whirter (mastectomía simple con radioterapia mínima) no revelo diferencia en supervivencia con la disección axilar. (22) Un meta-análisis de 2936 pacientes con datos del NSABP-B04 y otros 5 estudios prospectivos de EU, Gran Bretaña y Europa realizado por Orr comparo disección axilar sin radioterapia axilar o sin tratamiento axilar, estos estudios demostraron una ventaja del 4% -16% para la disección axilar y el meta-análisis reporto un beneficio estadísticamente significativo en supervivencia global para la disección axilar de 5.4%.

La crítica de este estudio es que en general los periodos de reclutamiento de los pacientes fueron entre 1950-1970, uso datos de 10 años del NSABP-B04, pocas pacientes fue tratadas con quimioterapia adyuvante y hubo pocas pacientes con T1a (23). La prueba del Instituto Curie reporto un incremento en la supervivencia con disección axilar a 5 años del estudio, pero una análisis de

15 años publicado recientemente reporto que los porcentajes de supervivencia fueron idénticos para los pacientes tratados con disección axilar u observación, hubo pocas recurrencias en el grupo de la disección axilar pero esto no altero la supervivencia. Probablemente la ventaja reportada inicialmente fue debida a que a una alta proporción de pacientes que recibieron quimioterapia en el grupo con disección axilar.(24) El único estudio prospectivo , aleatorizado que compara disección axilar y mapeo linfático ha sido reportado por Veronesi y como ya comentamos el porcentaje de falsos positivos con SNB fue 8.8% y el valor predictivo negativo de 95.4%, los pacientes que no tuvieron disección axilar no presentaron recurrencia y no se encontraron diferencias en supervivencia entre **SNB** y **ALND** con una media de 46 meses de seguimiento, sin embargo el estudio tuvo débil poder estadístico. El **NSABP B32** se encuentra pendiente de completar por Veronesi y consiste en **SNB** seguida de disección axilar contra **SNB** y disección axilar si el ganglio es positivo. El objetivo de este multiinstitucional estudio es observar la supervivencia a largo plazo en el mapeo linfático solo y la morbilidad comparada con la disección axilar. Los resultados preliminares presentados fueron presentados en el simposium de cáncer de mama en San Antonio en diciembre del 2004: Para pacientes con **SNB** seguida de disección axilar, esta fue exitosa en el 97.1%, el porcentaje de falsos positivos fue de 9.7% y el valor predictivo negativo fue del 96.1%. y el **ACoSOG Z0011** cuyo objetivo es valorar la supervivencia global en pacientes aleatorizados con ganglio centinela positivo y disección axilar inmediata y aquellos con ganglio centinela positivo y disección axilar diferida, además de comparar la disección axilar asociada **SNB** contra **SNB** sola en pacientes con T1o T2 N0MO. Estos estudios pueden definir si la disección axilar tiene un beneficio absoluto en la supervivencia equivalente a la quimioterapia adyuvante.

La recurrencia axilar ocurre en el 0.5%-5% de los pacientes después de una disección axilar adecuada y parece ser similar cuando se realiza la biopsia del ganglio centinela (25). En una serie de casos de **SNB** en cáncer de mama unilateral, la recurrencia axilar ocurrió en 10 pacientes (0.25%) con una media de seguimiento 31 meses (26). La recurrencia axilar en pacientes con ganglio centinela positivo seguidas de disección axilar fue de 0.35% comparado con

1.4% en pacientes con ganglio centinela y sin disección axilar.
Aproximadamente 30% de las recurrencias axilares coinciden con recurrencia a distancia.

CONCLUSIONES

La valoración clínica axilar no es confiable para la etapificación inicial de las pacientes con cáncer de mama en etapa temprana en nuestro servicio de tumores de mama del CMNSXXI. Por lo general el clínico se limita a reportar solamente la presencia de ganglio palpable, y solo en un pequeño porcentaje de pacientes se describió como sospechoso (22.1%) y en 18.3% se describió el tamaño del ganglio sin correlacionarse esto con ganglios positivos en el reporte de patología. Los resultados nos demuestran en un 49.2% de los pacientes se realizaron disecciones axilares innecesarias con la morbilidad que esto representan y con una sensibilidad del 50.75%. Los factores que demostraron tener valor pronostico para ganglios positivos fueron: el tamaño de 3.1 cm- 5 cm. con un valor de Chi cuadrada de 0.23, la presencia de infiltración vascular, linfática, vascular-linfática y a tejidos blandos con un valor de Chi cuadrada 0.13. Y los únicos factores para ganglios negativos fue el valor de SBR de 1 así como el subtipo histológico lobulillar con 65.2% y 62.5% de probabilidades de ganglios negativos pero con un valor de Chi cuadrada de 0.399 y 0.165. Cuando los ganglios fueron positivos en un 46.3% solo eran uno o dos ganglios los afectados. A pesar de las limitaciones de todo estudio retrospectivo, este análisis nos sirve de pauta para la realización de un estudio prospectivo con mapeo linfático y biopsia del ganglio centinela en pacientes con cáncer de mama en etapa temprana T1-T2 con N1 con disección axilar para su validación.

BIBLIOGRAFIA

- 1.** Barroso S. Manual de Normas y Procedimientos del servicio de Tumores de Mama del HOCMNSXXI. 2005:15-16.
- 2.** Avelsson CK, Mouridsen HT, Zedelerk K, Axillary dissection of level I y II Lymph nodes is important in breast cancer classification. The Danish Breast Cancer Cooperative Group (DBCCG). Eur J Cancer 1992; 69: 2496-25
- 3.** Fisher B, Wolkmark N, Banes M, The accuracy of clinical nodal staging and of limited axillary dissection as a determinant of histological nodal status in carcinoma of breast. Gynecol Obstet 1981; 152: 765-772.
- 4.** Silverstein MJ, Gierson ED, Waisovan JR, et al. Axillary Lymph node dissection for T1 a breast carcinoma: Is It indicated?. Cancer 1994;73: 664-7.
- 5.** Fein DA, Fowble BL, Hanlon AL, et al: Identification of women with T1-T2 breast cancer at low riskof positive axillary nodes. J Surg Oncol 1997; 65:34-39
- 6.** Giuliano AE, Jones RC, Brennan M, et al: Sentinel Lymphadenectomy in breast cancer. J Clin oncol 1997; 15: 2345-2350.
- 7.** Veronesi U, Paganelli G, Viale G et al: A randomized comparison of sentinel node biopsy with routine axillary dissection in breast cancer. N Engl J Med 2003; 349: 546-553.
- 8.** Giuliano AE, Haight PI, Brennan MB, et al: Prospective Observational study f sentinel lymphadenectomy without further axillary dissection in patients with sentinel node-negative breast cancer. J Clin Oncol 2000; 18: 2553-2559.
- 9.** Naik AM, Fey J , Gemignani M, et al. The risk of axillary relapse after sentinel lymph node Biopsy for breast cancer is comparable with that of axillary lymph node dissection : A follow-up study of 4008 procedure Ann Surg 2004;240: 462-471.
- 10.** Gary H , Giuliano E et al. American Society of clinical oncology guideline recommendations for sentinel lymph node biopsy in early-stage breast cancer. J Clin Oncol 2002; 9:272-277.

- 11.** Cody HS, Fey J, Akhurts T, et al. Complementary of blue dye and isotope in sentinel node localization for breast cancer: Univariate and multivariate analysis of 966 procedures. *Ann Surg Oncol* 2002; 9:272-277.
- 12.** Juian TB, Krag D , Brown A, et al. A randomized phase III clinical trial to compare sentinel node resection to conventional axillary dissection in clinically node-negative breast cancer patients. *Breast Cancer Res Treat* 2004;19:140.
- 13.** Green FL, Page DL, Fleming ID, et al: *AJCC Cancer Staging Manual*. Sixth ed. New York, NY, Springer 2002.
- 14.** McCready DR, Yong WS et al. Influence of new AJCC Breast Cancer staging system on sentinel lymph node positive and false negative rate. *J Natl Cancer Inst* 2004; 96:873-875.
- 15.** Herrada J, Iyer RB, Atkinson EN, et al. Relative value of physical examination, mammography , and breast sonography in evaluating the size of the primary tumor and regional lymph node metastases in women reseiving neoadyuvant chemotherapy for locally advanced breast carcinoma. *Clin Cancer Res*. 1997; 3: 1565-1569
- 16.** Krishnamurthy S, Sneige N, Bedi DG, et al. Role of ultrasound guided Fine-needle aspiration of indeterminate and suspicious axillary lymph node in the initial staging of breast carcinoma. *Cancer* 2002; 95: 982-988.
- 17.** Moffat FL, Senofsky GM, Clark KC , et al. Axillary node dissection for early breast cancer. Some is good but All is better. *J Surg Oncol*. 1992; 51: 8-13
- 18.** Moffat FL, Ashikaga T, Krag DN, Sentinel node biopsy for breast cancer: Showtime or dress rehearsals?. *In vivo* 2000; 14: 255-264.
- 19.** Tafra I, Lannin DR, Swanson MS, et al. Multicenter trial of sentinel node biopsy for breast cancer using both technetium sulfur colloid and isosulfan blue dye. *Ann Surg* 2001; 233:51-59.
- 20.** Fisher B, Jeong JH, Anderson S, et al. Twenty five year follow up fo a randomized trial comparing radical mastectomy, total mastectomy and total mastectomy followed by irradiation. *New Engl J Med* 2002; 347: 567-575.

- 21.** Harris JR, Osteen RT. Patients with early breast cancer benefit from effective axillary treatment. *Breast Cancer Res Treat* 1985; 312: 674-681.
- 22.** Johansen H, Kaae S, Schiodt T. Simple mastectomy with postoperative irradiation versus extended radical mastectomy in breast cancer. A twenty –five year follow-up of a randomized trial. *Acta Oncol* 1990; 29: 709-715.
- 23.** Orr RK, The Impact of prophylactic axillary node dissection on breast cancer survival. A Bayesian meta-analysis. *Ann Surg Oncol* 1996; 6: 109-116.
- 24.** Louis- Sylvestre C, Clough K, Asselain B, et al. Axillary treatment in conservative management of operable breast cancer. Dissection or radiotherapy? results of randomized study with 15 years of follow-up . *J Clin Oncol* 2004;22:97-101.
- 25 .** Wrigth FC, Walker J, Law CH, et al. Outcomes after localized axillary node recurrence in breast cancer . *Ann Surg Oncol* 2003; 10: 1054-1058.
- 26.** Naik AM, Fey J, Gemignani M, et al. The risk of axillary relapse after sentinel node biopsy for breast cancer is comparable to that of axillary lymph node dissection . A follow-up study of 3788 procedures. *Ann Surg* 2004; 240: 462-471.
- 27.** Specht MC, Fey JV, et al. Is the Clinically positive axilla in breast cancer really a contraindication to sentinel lymph node Biopsy. *J Am Coll Surg*;2005: Vol 200 N1: 10-13.