

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO

**INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MEDICAS
Y NUTRICION, SALVADOR ZUBIRÁN**

DEPARTAMENTO DE CIRUGIA GENERAL

UTILIDAD DEL GANGLIO CENTINELA PARA PREDECIR EL ESTADO DE LOS GANGLIOS AXILARES EN PACIENTES CON CANCER DE MAMA TRATADAS CON QUIMIOTERAPIA NEOADYUVANTE

TESIS PARA OBTENER EL GRADO DE:

ESPECIALISTA EN CIRUGIA GENERAL

PRESENTA:

DR. NOEL SALGADO NESME

TUTOR DE TESIS:

DR. HERIBERTO MEDINA FRANCO

TITULAR DEL CURSO:

DR. HECTOR OROZCO ZEPEDA

México, D. F. 2006



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

Dedicatoria

A Noel, mi padre, por su amor y apoyo incondicional en mis decisiones. Gracias por permitirme realizar mis sueños.

A Julia, mi madre, por su educación y su preocupación por mí todos y cada uno de los días de mi vida.

A Jesús y Jair, hermanos y amigos, por compartir tantos momentos a lo largo de mi vida.

A Jesús y Jana, mis sobrinos, reflejo de mi vida que en ocasiones he olvidado por esta bella carrera.

A Mercedes, compañera incondicional y apoyo desde el primer momento en que te conocí.

A cada uno de mis pacientes, motivo esencial de mi existencia.

Agradecimientos

Al Dr. Héctor Orozco, por ser un ejemplo y guía en cada una de mis decisiones en esta carrera.

Al Dr. Miguel Ángel Mercado, maestro y amigo, quien me enseñó a amar cosas importantes y a veces olvidadas de mi profesión.

Al Dr. Miguel Herrera, maestro y ejemplo de dedicación a nuestra carrera.

Al Dr. Patricio Santillán, quien me enseñó que no solo en los libros puedo encontrar las necesidades de mis pacientes.

Al Dr. Carlos Chan, por permitirme recibir su enseñanza dentro y fuera del quirófano.

Al Dr. Heriberto Medina, mas que un profesor, un amigo.

A todos los residentes de cirugía del Instituto por sus enseñanzas, en especial a Daniel, Iván, César, Héctor, Juan Carlos, Camilo, Federico y Norberto.

Índice

Antecedentes	06
Planteamiento del problema	13
Hipótesis	15
Objetivos	16
Material y métodos	17
Definiciones	18
Técnica quirúrgica	19
Análisis estadístico	20
Resultados	21
Discusión	22
Conclusiones	25
Referencias y bibliografía	26
Anexos	29

Antecedentes

En Estados Unidos de Norteamérica, el cáncer de mama es la neoplasia mas frecuente en el género femenino y la causa más frecuente en las edades comprendidas entre 40 y 44 años. Se considera que representa el 33% de todas las neoplasias que se presentan en las mujeres y el 20% de la mortalidad atribuída a cáncer en el género femenino. Sin embargo, hasta 1985 fue la principal causa de muerte relacionada a cáncer en mujeres.¹

En México el cáncer es la segunda causa de muerte, después de las enfermedades cardiovasculares y es responsable del 10% de las defunciones; de continuar esa tendencia en menos de 20 años causará la cuarta parte de los decesos totales.

De acuerdo con el Registro Nacional de Neoplasias, dependiente del departamento de Epidemiología de la Secretaría de Salud (SS), en 1999 se presentaron en el país 9 mil 563 nuevos casos de cáncer, con 3 mil 425 defunciones, por cada cien mil habitantes. En algunos países el cáncer pulmonar es el más frecuente, en otros, como México lo es el de mama y el cérvico-uterino; motivo por el que actualmente se consideran un reto en salud pública y atención oportuna que requiere fomentar una cultura de prevención, ya que nueve mujeres al día mueren por estas causas.

El cáncer de mama afecta principalmente a mujeres mayores de 40 años, grupo que constituye el 23% de la población femenina del país, por lo que se estima que el universo de mujeres en este rango de edad expuestas a este riesgo es de casi 12 millones, cifra que continuará en aumento. La transición demográfica y epidemiológica que vive México manifiesta una ventaja en la esperanza de vida al nacimiento de la población, que la sitúa en un promedio de 77.6 años para las mujeres nacidas en el 2002, sin embargo, cada vez un número mayor de ellas estarán en riesgo de presentar neoplasias malignas en mama.²

Históricamente tres estrategias han demostrado ser eficaces en la detección temprana de cáncer de mama: la autoexploración, la exploración clínica y la mamografía a mujeres mayores de 40 años con prioridad en las de mayor riesgo. Diversos estudios han demostrado que la mamografía puede reducir la mortalidad por cáncer de mama en un 20 o 30%, especialmente en mujeres con riesgo, pues es el único estudio capaz de detectar alteraciones tan pequeñas como de pocos milímetros de diámetro, que frecuentemente se asocian a lesiones malignas.¹

Según las estadísticas nacionales, cada día se presentan 26 casos nuevos de cáncer de mama en México, de los cuales la mayoría se detecta en etapas avanzadas, cuando la tasa de curación y supervivencia son muy bajas; lo cual constituye inequidad social y de género si se considera que esta neoplasia maligna puede prevenirse o diagnosticarse en forma oportuna.

Aunque la tasa de mortalidad ha mostrado una ligera tendencia a la baja, el número de defunciones continúa en aumento y tiene alta concentración en los estados de México, Veracruz, Distrito Federal, Jalisco, Puebla, Oaxaca, Michoacán, Guanajuato, Chiapas y Chihuahua.

Las metas del Programa Nacional de Salud para el periodo 2001-2006 son: disminuir la tasa de mortalidad por cáncer de mama en mujeres de 25 años en un 15%, en relación al año 2000 y mantener el 80% de cobertura de detección temprana en el grupo de 25 a 64 años. Asimismo, para el 2006 se espera manejar y dar tratamiento al 90% de los casos detectados de neoplasias y cáncer in situ en las clínicas de displasia, garantizar que el 100% de citotecnólogos, citólogos y patólogos cuenten con la certificación de calidad en la lectura de muestras. Por lo anterior se trata de difundir la cultura de la prevención para lograr efectividad en los programas de Salud.

La historia natural del cáncer de mama fue descrita por Bloom basándose en la historia de 250 mujeres con dicha patología sin tratamiento en Londres, entre 1805 y 1933. La supervivencia promedio de estas pacientes es de 2.7 años después del diagnóstico. Sólo 0.8% sobrevivieron más de 15 años. El tamaño de la neoplasia correlaciona con el tiempo libre de enfermedad y sin duda con la supervivencia global, sin embargo existe una fuerte asociación entre el tamaño del cáncer primario y el involucro de los ganglios linfáticos. En general, más del 20% de las recurrencias en cáncer de mama son locorreregionales.

Cuando el tumor aumenta de tamaño algunas células son liberadas al espacio intersticial y transportadas por vía linfática a los ganglios regionales, especialmente los axilares. En forma típica los ganglios se ven afectados en forma progresiva desde el nivel I (inferior), al nivel II (central) y finalmente al nivel III (apical). Hasta el 95% de las mujeres que mueren por cáncer de mama tienen enfermedad metastásica a distancia, sin embargo el factor pronóstico más importante de supervivencia global es el estado de los ganglios axilares. Las mujeres con enfermedad negativa en la axila tienen un riesgo de 30% de recurrencia, comparado con un 75% en aquellas mujeres con ganglios positivos.

Los datos anteriores corroboran que la realidad en nuestro país está enfocada actualmente a lograr modificaciones en el tratamiento de los pacientes con este tipo de neoplasias para mejorar el pronóstico de las mismas.

El tratamiento de las pacientes con cáncer de mama depende del estadiaje de la neoplasia (Tabla 1). Las primeras etapas, que comprenden el cáncer in situ (Estadio 0) están representadas por carcinoma lobulillar in situ y el carcinoma ductal in situ. El primero de ellos es considerado un marcador de riesgo para presentar cáncer de mama mas que un precursor de enfermedad invasora, por lo cual el estándar de tratamiento de este es la

observación con o sin uso de tamoxifen como quimioprofilaxis. El riesgo de presentar una neoplasia en estos pacientes es del 25 a 35%. En el caso de las pacientes con carcinoma ductal in situ y evidencia de enfermedad en dos o más cuadrantes requieren mastectomía, para aquellas pacientes con enfermedad localizada, la lumpectomía y radiación adyuvante son la terapia recomendada. Las mujeres tratadas con mastectomía tienen una posibilidad de recurrencia y mortalidad asociada menor al 2%. Las mujeres tratadas con lumpectomía y radioterapia tienen un riesgo de recurrencia de 9%, sin embargo presentan un mismo porcentaje de mortalidad asociada a la neoplasia, razón por la cual en la actualidad se prefiere el tratamiento conservador de este tipo de pacientes.¹

En los estadios tempranos de cáncer invasivo (I, IIA, IIB), actualmente son tratados con mastectomía con valoración del estado de los ganglios de la axila ipsilateral o con cirugía conservadora que consiste en lumpectomía con valoración de los ganglios axilares ipsilaterales y radioterapia adyuvante. Ambos abordajes presentan igual porcentaje de supervivencia total y de tiempo libre de enfermedad con seguimiento de hasta 20 años.¹

La valoración del estado de los ganglios axilares se puede realizar con disección axilar o con la técnica de ganglio centinela. Tradicionalmente se realizó disección ganglionar axilar de los niveles I y II de la axila en etapas tempranas del cáncer de mama. En la actualidad en este tipo de pacientes se realiza la técnica de ganglio centinela para valorar el estado de la axila en relación a la neoplasia. Las candidatas a este procedimiento son pacientes que no tienen enfermedad clínica en la axila, lesiones T1 a T2 y que no hubieran recibido quimioterapia neoadyuvante; este último es uno de los parámetros que intentamos valorar en este estudio.

La quimioterapia adyuvante se utiliza en presencia de ganglios positivos, tumores mayores a 1 cm y aquellas neoplasias con ganglios negativos, mayores a 0.5cm pero que la paciente presenta factores pronósticos adversos (Invasión vascular o linfática, alto grado nuclear, alto grado histológico, sobreexpresión de HER2/neu y receptores negativos). El tamoxifen se recomienda en aquellas pacientes con tumores mayores a 1 cm. que además presentan receptores hormonales positivos.

En los estadios con enfermedad avanzada en forma locorregional (Estadio IIIA o IIIB) la intención de tratamiento es lograr una supervivencia libre de enfermedad en forma local y a distancia, razón por la cual se debe combinar la cirugía con quimioterapia y radioterapia. En el estadio IIIA las pacientes se dividen entre aquellas operables y aquellas con enfermedad irresecable. El tratamiento de aquellas pacientes con enfermedad resecable consiste en mastectomía radical modificada seguida de quimioterapia (Tabla 2) y radioterapia adyuvante. La quimioterapia adyuvante se utiliza con el fin de lograr supervivencia libre de enfermedad a distancia y la radioterapia para lograr supervivencia sin enfermedad locorregional.¹

En pacientes con enfermedad avanzada se ha utilizado quimioterapia en forma neoadyuvante, es decir antes del tratamiento quirúrgico, esto ha permitido que las pacientes sean llevadas a cirugía y en ocasiones la realización de cirugía conservadora. En aquellas pacientes con enfermedad irresecable, el tratamiento es con quimioterapia para lograr llevar a las pacientes a cirugía y controlar la enfermedad en forma locorregional, obviamente continuando con quimioterapia y radioterapia adyuvante.

La quimioterapia en forma neoadyuvante se empezó a utilizar desde 1970 cuando se realizaron dos estudios aleatorizados, prospectivos, multicéntricos con pacientes con tumores T3 y T4. Los mejores resultados se obtuvieron cuando la cirugía se interpuso entre los ciclos con un 82% de control locorregional y 25% de supervivencia libre de enfermedad a 5 años. En el NSABP B18 se analizó la quimioterapia neoadyuvante, aleatorizando a las pacientes con tumores estadio IIIA resecables a quimioterapia y cirugía contra quimioterapia neoadyuvante y cirugía; la supervivencia de ambos grupos fue similar, sin embargo el porcentaje de cirugías conservadoras en el grupo de quimioterapia neoadyuvante fue mayor. Las recomendaciones actuales para pacientes con enfermedad locorregional avanzada es quimioterapia neoadyuvante con un esquema que contenga adriamicina seguido de mastectomía o lumpectomía con disección ganglionar de la axila seguido de quimioterapia y radioterapia adyuvante.¹

El tratamiento para aquellas pacientes con enfermedad metastásica (Estadio IV) es no curativo, sin embargo, intenta mejorar la supervivencia y calidad de vida de la paciente y se basa principalmente en quimioterapia y terapia hormonal.

El pronóstico de las pacientes con cáncer de mama depende del estadio en que se presente la enfermedad; la supervivencia a 5 años para el estadio I es 94%, estadio IIA 85%, estadio IIB 70%, estadio IIIA 52%, estadio IIIB 48% y finalmente el estadio IV tiene la menor supervivencia a 5 años, 18%.²

Como parte del tratamiento e integrando lo mencionado en forma previa, podemos asegurar que parte importante del tratamiento en estas pacientes es aquel que se le da a los ganglios axilares, ya que las metástasis ganglionares son el factor pronóstico más importante para la supervivencia de las pacientes y la supervivencia libre de enfermedad.

Dentro del tratamiento quirúrgico del cáncer de mama existen múltiples variedades de mastectomías, desde la mastectomía conservadora de piel que remueve todo el tejido mamario junto con la areola y pezón, con un 2% de recurrencia en lesiones T1 a T3; la mastectomía simple que remueve todo el tejido mamario mas un huso de piel alrededor de la areola y pezón; la mastectomía simple extendida que remueve además el nivel I de los ganglios axilares. La mastectomía radical modificada remueve todo el tejido mamario, la areola, el pezón, un huso de piel y los niveles I y II de los ganglios axilares. La modificación tipo Patey remueve el pectoral menor y permite la disección del nivel III. La mastectomía radical tipo Halsted que remueve todo el tejido mamario, el complejo areola-pezones, un huso de piel, el pectoral mayor y menor y los niveles I, II y III de los ganglios axilares.¹

La gran mayoría de los procedimientos previamente mencionados comprenden una disección ganglionar axilar, misma que ha sido el estándar de tratamiento para el manejo de las adenopatías axilares, sin embargo, su realización conlleva morbilidad, entre las principales alteración en el drenaje linfático, parestesias, lesiones del plexo braquial, lesiones vasculares,

serosas, linfedema agudo y crónico., por lo que en la actualidad se utiliza la técnica de ganglio centinela para valorar el estado de la axila y decidir la realización de una disección ganglionar o no.³

El ganglio centinela se utiliza principalmente en mujeres con enfermedad temprana (T1 y T2, N0). Además se ha demostrado su sensibilidad en tumores T3 N0, considerando que, cerca del 75% de estas mujeres tendrán metástasis en ganglios linfáticos no palpables. En épocas recientes se ha utilizado esta técnica en aquellas pacientes sometidas a quimioterapia adyuvante que permite una cirugía conservadora. Las contraindicaciones tradicionales para el procedimiento incluyen linfadenopatía palpable, cirugía axilar previa, quimioterapia o radioterapia y cáncer de mama multifocal.⁴

En la actualidad existe evidencia que la combinación de la detección intraoperatoria de un radiocoloide con el gamma probe y la visualización directa del azul de isosulfán es mejor que el uso de una de las dos técnicas en forma independiente para ganglio centinela. Algunos cirujanos han agregado el uso de un gammagrama preoperatorio el cual no se considera necesario. El radiocoloide se inyecta un día previo a la cirugía o en la mañana previa a la cirugía. Se utilizan 0.5 mCi de Tecnecio 99 y se colocan en forma peritumoral o periareolar en 3 o 4 inyecciones. El azul de isosulfán se inyecta en el quirófano 15 a 30 minutos previo a la incisión de la piel. Se utiliza el gamma probe para localizar el ganglio centinela con el mayor número de radioactividad. Se disecciona la axila hasta encontrar el ganglio además con visualización directa del azul de isosulfán en el ganglio, una vez localizado se toma una nueva cuenta con el gamma probe in vivo. Posteriormente se realiza una nueva cuenta ex vivo del ganglio y finalmente es enviado a patología. En ocasiones se debe buscar un 2º o 3er ganglio en la axila, hasta tener una cuenta en la misma que sea menor al 10% de la cuenta ex vivo del ganglio centinela.

En nuestra Institución, la técnica de ganglio centinela se encuentra validada. En un estudio realizado en el año 2000 con 61 pacientes se encontró el ganglio centinela en el 100% de las pacientes con un 3.3% de falsos negativos. La conclusión de dicho artículo es que la técnica

de ganglio centinela permite evitar una disección axilar completa en caso de un ganglio negativo. Hay que precisar que dicho estudio se basó en pacientes con cáncer de mama sin tratamiento previo candidatas a cirugía como tratamiento inicial. El presente estudio intenta valorar la técnica del ganglio centinela en pacientes que recibieron quimioterapia neoadyuvante.⁵

Planteamiento del problema

En la actualidad la técnica de ganglio centinela ha evolucionado desde una alternativa para etapificar a las pacientes con enfermedad operable. Se han realizado un gran número de estudios aleatorizados y multicéntricos en los últimos años para probar la eficacia de la técnica y su poder de predecir el estado de los ganglios axilares. Uno de los estudios mas recientes, un meta-análisis que incluyó 69 estudios que comprenden mas de 10000 pacientes con enfermedad operable demostró un 90% o mas de ganglios identificados y resecaos y un porcentaje de falsos negativos de 8.4%.²

Durante los últimos años la quimioterapia neoadyuvante ha resultado como una alternativa a la quimioterapia adyuvante en pacientes con enfermedad operable. La quimioterapia neoadyuvante no ha mejorado la supervivencia libre de enfermedad y muestra los mismos resultados que la quimioterapia adyuvante. Sin embargo, desde un punto de vista clínico la quimioterapia neoadyuvante ha mostrado un incremento en la realización de procedimientos conservadores. Desde un punto de vista biológico la quimioterapia neoadyuvante proporciona una oportunidad para valorar in vivo la quimiosensibilidad de los tumores y eventualmente correlacionar la respuesta del tumor y mostrar un pronóstico a largo plazo.

A pesar del mayor uso de estos tratamientos en las pacientes con cáncer de mama operable, aun existe muy poca información acerca de la reproductibilidad y sensibilidad de la técnica de ganglio centinela en pacientes que han recibido quimioterapia neoadyuvante.

Ante este problema surgen muchas interrogantes, principalmente si la respuesta del tumor a la quimioterapia neoadyuvante genera cicatrización en los ganglios afectados que podría afectar el patrón de drenaje y hacer la identificación del ganglio centinela más difícil. Otra es si la quimioterapia neoadyuvante tiene el mismo efecto en los ganglios centinela que en otros ganglios no-centinela.

La principal interrogante del presente trabajo es evaluar la sensibilidad y reproducibilidad de la técnica del ganglio centinela en pacientes sometidas a quimioterapia neoadyuvante, lo cual tradicionalmente se había considerado una contraindicación para la misma. La quimioterapia neoadyuvante ha mostrado que disminuye la afectación de los ganglios en un 30 a 40%, lo cual puede disminuir significativamente la sensibilidad de la técnica. Por otra parte, si la técnica es útil, un buen porcentaje de pacientes que tenían ganglios afectados previos a la quimioterapia neoadyuvante pueden eventualmente no requerir una disección ganglionar completa si los ganglios previamente afectados se encuentran sin enfermedad.⁶

Hipótesis

Hipótesis nula: El ganglio centinela en las pacientes que han recibido quimioterapia neoadyuvante es reproducible, sensible y predice el estado de los ganglios de la axila.

Hipótesis alterna: El ganglio centinela en las pacientes que han recibido quimioterapia neoadyuvante no es reproducible, ni sensible y no predice el estado de los ganglios de la axila.

Objetivos

Objetivo general

Conocer si la técnica de ganglio centinela es reproducible y sensible para predecir el estado de los ganglios de la axila en aquellas pacientes con cáncer de mama que recibieron quimioterapia neoadyuvante.

Objetivos específicos

1. Conocer si la técnica de ganglio centinela en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición es reproducible y si el porcentaje de ganglios localizados es similar al reportado en la literatura.
2. Conocer el porcentaje de falsos negativos en la técnica de ganglio centinela en pacientes con cáncer de mama que recibieron quimioterapia neoadyuvante.
3. Conocer el porcentaje de pacientes con ganglios afectados posterior a la administración de quimioterapia neoadyuvante.
4. Conocer el porcentaje de pacientes en las que fue posible realizar cirugía conservadora posterior a la administración de quimioterapia neoadyuvante.
5. Conocer el porcentaje de pacientes en las que el ganglio centinela fue el único positivo de la exploración axilar.

Material y métodos

Se revisaron los expedientes de todas las pacientes con el diagnóstico de cáncer de mama que fueron sometidas a quimioterapia neoadyuvante. El número total de pacientes fue de 28. Se incluyeron para motivo de este estudio solo aquellas pacientes que posteriormente fueron llevadas a cirugía en donde se realizó lumpectomía o mastectomía según el caso, así como técnica de ganglio centinela y posterior disección ganglionar axilar en el mismo procedimiento en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubiran" durante el periodo de tiempo comprendido entre marzo del 2004 a febrero del 2006 (Tabla 3).

Tomando en cuenta los criterios de inclusión citados, el número total de pacientes consideradas para nuestro estudio fue de 21. En ningún caso se documentó alguno de los criterios de exclusión citados (Tabla 4).

Definiciones empleadas

Respuesta parcial. Disminución en el tamaño de la neoplasia mayor al 50% posterior a la administración de quimioterapia neoadyuvante.⁹

Progresión de la enfermedad. Aumento en el tamaño de la lesión posterior a la administración de quimioterapia neoadyuvante.

Respuesta clínica completa. Ausencia de datos clínicos y radiológicos de lesión mamaria posterior a la administración de quimioterapia neoadyuvante.

Respuesta patológica completa. Ausencia histológica de tumor en la pieza quirúrgica.

Falso negativo. Ganglio centinela negativo y presencia de metástasis en alguno de los ganglios no-centinela revisados en la disección axilar. Para determinar el porcentaje de falsos negativos únicamente se consideraron aquellas pacientes con algún ganglio positivo.

Técnica quirúrgica

Las pacientes fueron sometidas a mastectomía radical modificada o cirugía conservadora de mama según las características del tumor y preferencia de la paciente. Se realizó una linfadenectomía selectiva (Ganglio centinela) seguida de una disección axilar de los niveles I y II en todos los casos. Después de anestesia general, se inyectaron 3 a 5 ml de azul de isosulfán al 1% en forma subareolar quince minutos antes de la identificación y disección del ganglio centinela. Todos los procedimientos se hicieron en forma similar, el ganglio centinela se identificó bajo visión directa como un ganglio teñido de color azul o con una cuenta de diez veces por arriba de la basal en caso de utilizar la técnica del radiocoloide. Para la detección de las cuentas se utilizó la gamma sonda Neoprobe (Johnson & Johnson) En los casos donde se utilizó el radiocoloide se inyectó 1 mCi de sulfuro coloidal marcado con Tecnecio 99 en forma intradérmica supratumoral o en caso de no tener evidencia clínica de lesión en el cuadrante donde se localizaba la misma, una o dos horas antes de la disección del ganglio centinela. Con este método se localizó el área de la piel correspondiente al sitio del ganglio centinela con una cuenta 10 veces por arriba de la basal, previamente registrada en el área hepática o esplénica. En el caso de la cirugía conservadora de mama se completó la disección axilar de los niveles I y II y por una incisión separada se realizó la mastectomía segmentaria. En las pacientes que fueron sometidas a mastectomía radical modificada después de la identificación del ganglio se realizó la incisión incluyendo el complejo areola-pezones y el sitio de la biopsia previa; se realizó la disección de los colgajos superior, inferior, medial y lateral separando posteriormente la mama de la pared costal. La disección axilar se hizo de la zona superficial a la profunda incluyendo los niveles I y II. Se compararon los hallazgos histopatológicos del ganglio con el contenido axilar.⁵

Todos los ganglios linfáticos fueron teñidos con hematoxilina y eosina. Se revisaron los expedientes de las pacientes, se registraron y evaluaron los datos clínicos, la histología del tumor primario y las características de los ganglios axilares.

Análisis estadístico

El análisis de los resultados de este estudio se basa únicamente en estadística descriptiva puesto que el valor estadístico importante del mismo es calcular los falsos negativos del ganglio centinela. Es importante mencionar que dicho valor se cuenta en el estudio sobre las pacientes que presentaron ganglios positivos, ya sea únicamente el ganglio centinela o que tengan una metástasis en un ganglio diferente al centinela o ambas y no sobre el valor total de pacientes. Para algunas variables que también se miden se utilizaron medianas con rango como la edad y el resto de ellas se muestran en promedio.

Resultados

El ganglio centinela se buscó en las 21 pacientes con quimioterapia neoadyuvante que fueron sometidas a cirugía. La técnica utilizada fue con radiocoloide y azul de isosulfán en 4 pacientes y únicamente con azul de isosulfán en 17 pacientes. La mediana de edad de las pacientes fue de 43 años con un rango de 24 a 78 años. El tamaño de tumor inicial fue entre 2.1 y 4 cms en 7 pacientes (33.3%) y mayor a 4 cms en 14 pacientes (66.6%). Previo al tratamiento de quimioterapia, 9 pacientes tenían ganglios palpables en la axila ipsilateral. En todas nuestras pacientes se utilizó quimioterapia combinada con FAC (5-Fluoruracilo, Adriamicina, Ciclofosfamida) o FEC (5-FU, Epirubicina, Ciclofosfamida) más Paclitaxel (Tabla 5).

Posterior al uso de quimioterapia neoadyuvante, once pacientes mostraron respuesta completa, cinco mostraron respuesta parcial y 5 mas presentaron progresión de la enfermedad. En las piezas quirúrgicas se encontraron 5 pacientes con progresión, todas con ganglios positivos; 5 pacientes con respuesta patológica completa y 11 con respuesta parcial (Tabla 6). Se realizaron 11 cirugías conservadoras de mama y 10 mastectomías radicales modificadas.

El porcentaje total de identificación del ganglio centinela en el estudio fue de 95.2%, ya que no se identificó el ganglio en una sola paciente, esta paciente mostró respuesta completa a la quimioterapia y durante el estudio de patología mostró 11 ganglios en la axila todos negativos. Se identificaron dos ganglios centinela también en una paciente, en el resto se localizó un solo ganglio centinela.

De los 20 ganglios centinela identificados en las pacientes, 14 resultaron negativos y 6 resultaron positivos. Esas 6 pacientes con ganglios positivos, 5 presentaron metástasis en otros ganglios de la axila durante el estudio histopatológico definitivo (25%), y solo una presentó el ganglio centinela como único ganglio positivo (5%). Dos pacientes presentaron ganglio centinela negativo y en el estudio histopatológico definitivo presentaron metástasis

en el resto de los ganglios. Por lo tanto el índice de falsos negativos en el estudio es de 25%, considerando únicamente a aquellas pacientes que presentaron ganglios positivos en el estudio histopatológico (Tabla 7).

Discusión

En la actualidad, el ganglio centinela se ha convertido en una alternativa para la disección ganglionar de la axila para predecir el estado de los ganglios de la axila y evitar a las pacientes la morbilidad de una disección axilar; este estudio pretende valorar la utilidad de la misma técnica en aquellas pacientes que han recibido quimioterapia neoadyuvante.⁵

Las pacientes que presentan cáncer de mama con estadios avanzados con enfermedad resecable en la actualidad son tratadas con quimioterapia neoadyuvante, lo que genera que un mayor porcentaje de pacientes son llevadas a cirugía conservadora de mama. Sin embargo, en la actualidad los efectos de la quimioterapia neoadyuvante sobre las metástasis axilares y los conductos linfáticos aún no son totalmente entendidos y existe la duda de realizar el ganglio centinela posterior a la misma o como se inicia a realizar en la actualidad, previo a la quimioterapia. El inconveniente de este último abordaje es la necesidad de un procedimiento extra en las pacientes para realizar esta técnica que muchas veces se puede complementar con una biopsia con aguja trucut y la colocación de un puerto para la administración de la quimioterapia. En este estudio mostramos los resultados de nuestra experiencia en el Instituto con aquellas pacientes sometidas a quimioterapia neoadyuvante que fueron llevadas a cirugía y durante la cual se realizó ganglio centinela. En el Instituto ya se inició también a realizar ganglio centinela previo a la administración de quimioterapia neoadyuvante y se mostrarán los resultados en un estudio futuro.^{2,18}

El motivo de la realización de este estudio es tratar de entender la respuesta de los ganglios con metástasis con la quimioterapia neoadyuvante puesto que, desde un punto de vista clínico no existe una explicación lógica para pensar que si la progresión de la enfermedad es en forma ordenada a partir del ganglio centinela, la regresión de la enfermedad con la quimioterapia no se produce en el mismo sentido y quizá la única explicación para entender esto se base en la carga tumoral de los mismos, es decir, si nuestro ganglio centinela es aquel con mayor carga tumoral y este fue tratado y negativizado con la quimioterapia neoadyuvante, asumimos que una terapia sistémica como es la quimioterapia logre negativizar el resto de la axila. En caso contrario, si el ganglio centinela no fue negativizado con la quimioterapia se esperaría que el resto de la axila contenga enfermedad activa.

Existen algunos reportes en la literatura que evalúan la utilidad del ganglio centinela después de quimioterapia neoadyuvante. La serie mas grande hasta el momento es la reportada por Mamounas et al. En esta serie reportan un porcentaje de identificación de 83% del ganglio centinela con un índice de falsos negativos del 11%.¹⁴ Existen dos series mas reportadas en una sola Institución que son las mas grandes; la primera publicada en el 2000 por Breslin con 51 pacientes que muestra un porcentaje de 84.3% de identificación del ganglio con un índice de falsos negativos del 12%.¹⁰ La siguiente fue publicada en el año 2005 por Kahn con 53 pacientes con un porcentaje de identificación de 97% del ganglio centinela y un 4.5% de falsos negativos.¹⁸ Las conclusiones de estos tres estudios es que la técnica de ganglio centinela es sensible y reproducible para predecir el estado de los ganglios axilares en pacientes que han recibido quimioterapia neoadyuvante. Sin embargo también existen series que reportan que el ganglio centinela puede ser afectado por la curva de aprendizaje, edad avanzada de las pacientes, técnica simple (azul o radiocoloide) para su detección o biopsia previa y finalmente tumores mayores a 4 cms.^{2,4,10,18}

El problema para valorar la utilidad del ganglio centinela en quimioterapia neoadyuvante es difícil ya que aún son pocas las pacientes que reciben quimioterapia neoadyuvante, razón por la cual es posible que el futuro de este tema se base únicamente en estudios retrospectivos y en una sola Institución. En la actualidad solo existe un estudio multicéntrico que fue referido previamente.²

Un punto importante considerado para falla en la identificación del ganglio centinela ha sido el tamaño del tumor y aunque existen series como las reportadas por Bedrosian o Chung con un porcentaje de localización de 99 y 100% con tumores T3 aún se considera un problema puesto que se considera que los tumores grandes pueden obstruir o modificar el drenaje linfático y generar una identificación errónea del ganglio.⁹ En nuestro estudio la gran mayoría de las pacientes (mas del 60%) tenían tumores mayores a 4 cms y el porcentaje de localización del ganglio fue del 95% por lo cual en nuestra experiencia el tamaño del tumor no fue un impedimento para localizar el ganglio.

Otro punto a considerar es que la gran mayoría de los estudios que valoran el ganglio centinela posterior a quimioterapia neoadyuvante son series pequeñas que muestran resultados muy variados. Existen problemas en el cálculo de los falsos negativos, ya que en algunas series el denominador es el número total de paciente, debiendo considerarse solo a las pacientes que tienen ganglios positivos en la axila. Por otra parte, se debe tomar en cuenta que si bien es esperable que dadas las características del tumor la mayoría de las pacientes sometidas a quimioterapia neoadyuvante tengan ganglios positivos, en la gran mayoría de estos estudios menos de la mitad de las pacientes tienen ganglios metastásicos, lo cual es obviamente un efecto de la respuesta a la quimioterapia neoadyuvante. En nuestro estudio sólo ocho pacientes tuvieron ganglios positivos y sólo 6 tuvieron ganglio centinela positivo, por lo que dos pacientes son las que generaron el total de los falsos positivos. Esto quizá es la principal debilidad de nuestro estudio, ya que al tratarse de una serie pequeña de casos, una paciente mas o menos con un resultado falso negativo podría modificar en forma importante los resultados con respecto a los falsos negativos.

Sin embargo este estudio si tiene fortalezas importantes, ya que fue realizado en una Institución única y por un solo cirujano, lo cual conlleva a una técnica constante y validada en estudios previos con un alto porcentaje de localización del ganglio centinela y un bajo porcentaje de falsos negativos. Por lo anterior, la mayoría de las variables que pueden modificar la sensibilidad de la técnica de ganglio centinela son eliminadas en nuestro estudio.

Finalmente, la utilidad de establecer la sensibilidad del ganglio centinela en pacientes que recibieron quimioterapia neoadyuvante es de gran importancia ya que trata de evitar la disección ganglionar y su morbilidad en este tipo de pacientes. En la actualidad es conocido que los esquemas utilizados en estas pacientes, principalmente FAC o FEC logran negativizar los ganglios axilares en 30% de las pacientes. Cuando se agregan los taxanos, como el paclitaxel, se mejora este porcentaje de conversión hasta en un 40% de los pacientes. Esto muestra que si se logra validar esta técnica en estas pacientes con estudios bien validados y probablemente multicéntricos permitirá un uso más extenso de la quimioterapia neoadyuvante para tratar a estas pacientes.⁴

Conclusiones

La técnica de ganglio centinela en pacientes que recibieron quimioterapia neoadyuvante es una técnica que requiere experiencia del cirujano y una técnica depurada para lograr un adecuado porcentaje de ganglios localizados.

El porcentaje de falsos negativos en nuestro estudio es alto, si bien condicionado por ser una serie pequeña, es inaceptable, y no nos permite ofrecerlo como una alternativa para predecir el estado de los ganglios axilares en las pacientes que recibieron quimioterapia neoadyuvante.

Es necesaria la realización de estudios con mayor número de pacientes, probablemente multicéntricos para poder determinar el valor del ganglio centinela en pacientes que recibieron quimioterapia neoadyuvante.

Será necesario esperar que también se realicen estudios con ganglio centinela previo a la quimioterapia neoadyuvante para poder comparar los resultados de los diversos abordajes.

Referencias y bibliografía

1. Brunnicardi Ch, Billiar T, Andersen DK, et al. Schwarz's Principles of Surgery. Eighth Edition 2005. Mc Graw Hill – New York. Chapter 16. The Breast.
2. Mamounas E, Brown A, Smith R, et al. Accuracy of sentinel node biopsy after neoadjuvant chemotherapy in breast cancer: updated results from NSABP B-27 (abstract). Proc Am Soc Clin Oncol 2002; 21:36a.
3. Fisher B, Bryant J, Wolmark N, et al. Effect of preoperative chemotherapy on the outcome of women with operable breast cancer. J Clin Oncol 1998; 16:2672-85.
4. Julian TB, Patel N, Dusi D, et al. Sentinel lymph node biopsy after neoadjuvant chemotherapy for breast cancer. Am J Surg 2001; 182:407-10.
5. Vergara-Fernández O, Cortés-González R, Medina-Franco H. Validación del ganglio centinela en cáncer de mama con dos técnicas. Rev Invest Clin 2004;56:309-13.
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; 2:335-9.
7. Giuliano AE, Kirgan DM, Guenther JM, et al. Lymphatic mapping and sentinel lymphadenectomy for breast cancer. Ann Surg 1994; 220:391-401.

8. Krag DN, Weaver DL, Ashikaga T, et al. The sentinel node in breast cancer. *N Engl J Med* 1998; 339:941-6.
9. Bedrosian I, Reynolds C, Mick R, et al. Accuracy of sentinel lymph node biopsy in patients with large primary breast tumors. *Cancer* 2000; 99:2540-5.
10. Breslin TM, 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.
11. Nason KS, Anderson BO, Byrd DR, et al. Increased false negative sentinel node biopsy rates after preoperative chemotherapy for invasive breast carcinoma. *Cancer* 2000; 89:2187-94.
12. Stearns V, Ewing CA, 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; 9:235-42.
13. Haid A, Tausch C, Lang A, et al. Is sentinel lymph node biopsy reliable and indicated after preoperative chemotherapy in patients with breast carcinoma? *Cancer* 2001; 92:1080-4.
14. Mamounas E. Sentinel lymph node biopsy after neoadjuvant systemic therapy. *Surg Clin N Am* 2003; 83:931-42.
15. Shimazu K, Tamaki Y, Taguchi T, et al. Sentinel lymph node biopsy using periareolar injection of radiocolloid for patients with neoadjuvant chemotherapy – Treated breast cancer. *Cancer* 2004; 100:2555-61.

16. Tafra L, Verbanac KM, Lannin DR, et al. Preoperative chemotherapy and sentinel lymphadenectomy for breast cancer. *Am J Surg* 2001; 182:312-1.
17. Chagpar AB, Martin RC, Scoggins CR, et al. Factors predicting failure to identify a sentinel lymph node in breast cancer. *Surgery* 2005; 138:56-63.
18. Khan A, Sabel MS, Nees A, et al. Comprehensive axillary evaluation in neoadjuvant chemotherapy patients with ultrasonography and sentinel lymph node biopsy. *Ann Surg Oncol* 2005; 12:697-704.
19. Reitsamer R, PEintinger F, Rettenbacher L, et al. Sentinel lymph node biopsy in breast cancer patients after neoadjuvant chemotherapy. *J Surg Oncol* 2003; 84:63-7.
20. Sabel MS, Schott AF, Kleer CG, et al. Sentinel node biopsy prior to neoadjuvant chemotherapy. *Am J Surg* 2003; 186:102-5.
21. Brady E. Sentinel lymph node mapping following neoadjuvant chemotherapy for breast cancer. *Breast J* 2002; 8:97-100.

Anexos

Tabla 1. Estadíaaje TNM de cáncer de mama.

Estadíaaje TNM			
Estadio 0	Tis	N0	M0
Estadio I	T1a	N0	M0
Estadio IIA	T0	N1	M0
	T1a	N1	M0
	T2	N0	M0
Estadio IIB	T2	N1	M0
	T3	N0	M0
Estadio IIIA	T0	N2	M0
	T1a	N2	M0
	T2	N2	M0
	T3	N1	M0
	T3	N2	M0
Estadio IIIB	T4	N0	M0
	T4	N1	M0
	T4	N2	M0
Estadio IIIC	Cualquier T	N3	M0
Estadio IV	Cualquier T	Cualquier N	M1

Tabla 2. Regímenes de quimioterapia en cáncer de mama

Ganglios negativos	Ganglios positivos
CMF	FAC o FEC
FAC	AC + T
AC	A + CMF
	CMF
	EC

A. Adriamicina C. Ciclofosfamida E. Epirrubicina F. 5-Fluoruaçilo M. Metrotexate T. Taxol

Tabla 3. Criterios de inclusion

Criterios de inclusión
Pacientes que recibieron quimioterapia neoadyuvante para cáncer de mama
Sometidas a lumpectomía o mastectomía al terminar la quimioterapia
Pacientes en quienes se realizó técnica de ganglio centinela
Pacientes sometidas a disección ganglionar axilar posterior a la técnica de ganglio centinela.

Tabla 4. Criterios de exclusión

Tabla 4. Criterios de exclusión
Pacientes con alergia al azul de Isosulfán
Cirugía axilar previa

Tabla 5. Características de las pacientes

Característica	Pacientes
Edad	
< 50	15
50 o mayor	6
Tamaño Tumor	
< 2cm	0
2.1 a 4 cm	7
> 4 cm	14
Estado clínico de ganglios	
Palpables	9
No palpables	12
Tipo de quimioterapia	
FAC o FEC + Taxol	21

Tabla 6. Respuesta clínica y patológica

Respuesta clínica	Respuesta patológica	Pacientes
Parcial	Parcial	6
Parcial	Completa	1
Completa	Completa	4
Completa	Parcial	5

Tabla 7. Ganglio centinela y metástasis axilares

	Ganglios no centinela	
	Positivo	Negativo
Centinela pos	5	1
Centinela neg	2	12
Total	7	13