



BUAP

BENEMERITA UNIVERSIDAD AUTONOMA DE PUEBLA

Hospital General Zona Norte de Puebla

**“Sensibilidad y Especificidad de la biopsia de Ganglio Centinela
en pacientes con Cáncer de Mama”**

Tesis para obtener el Diploma de Especialidad en Ginecología y Obstetricia

Presenta:

Dra. Alejandra Méndez Chávez

Asesor:

Dr. Saúl Abraham Mendoza



H. Puebla de Z. Noviembre 2017

HOJA DE AUTORIZACION DE TESIS

Este trabajo fue realizado en el Hospital General Zona Norte de Puebla “Bicentenario de la Independencia” bajo la dirección del Dr. Saúl Abraham Mendoza con el título “Sensibilidad y Especificidad de la Biopsia de Ganglio Centinela en pacientes con cáncer de mama en el Hospital General Zona Norte de Puebla” de la Dra. Alejandra Méndez Chávez, hago constar que he revisado el contenido científico y la estructura metodológica por lo que autorizamos su impresión.

ATENTAMENTE

DR. SAUL ABRAHAM MENDOZA
CIRUJANO ONCOLOGO
JEFE DE SERVICIO DE CLINICA DE MAMA DEL HGZN
ASESOR EXPERTO

DR. VICENTE DE PAUL TORRES PEREZ
JEFE DE ENSEÑANZA E INVESTIGACION
HOSPITAL GENERAL ZONA NORTE DE PUEBLA

DRA. ARACELI MARTINEZ
COORDINADORA DE POSGRADO
HOSPITAL GENERAL ZONA NORTE DE PUEBLA

DEDICATORIA

Dedico este proyecto a mis padres, por ser mi ejemplo a seguir, por estar conmigo en todo momento con su inmenso amor y apoyo incondicional.

A mi familia, que nunca ha dejado de creer en mi.

Al amor de mi vida, quien me ha acompañado de la mano desde el inicio de esta aventura.

A mis amigos que se han convertido en los hermanos que la vida me regaló.

AGRADECIMIENTOS

A mis maestros y amigos del Hospital General de Cholula que estuvieron conmigo, en el inicio de esta etapa de mi vida, enseñándome no solo Ginecología y Obstetricia, si no lecciones de vida que llevaré siempre en mi corazón.

A todo el personal del Hospital General Zona Norte de Puebla por permitirme continuar y concluir esta etapa profesional.

A mi asesor de tesis por creer en mi, por guiarme y esforzarse junto conmigo en la realización de este proyecto.

INDICE GENERAL

Resumen	7
Abstract	8
Proyecto de investigación	
Antecedentes generales	9
Antecedentes específicos	12
Diseño de investigación	
Justificación	16
Planteamiento del problema	18
Hipótesis	18
Objetivos	
<i>General</i>	19
<i>Específicos</i>	19
Material y método	
Ubicación espacio temporal	20
Estrategia de trabajo	20
Muestreo	21
Criterios de selección	22
Resultados	24
Análisis	28
Conclusiones	30
Referencias	32

Anexos

Tablas.....	.34
Gráficas.....	35

INDICE DE GRAFICAS

Grafica 1. Edad de presentación de Cáncer de mama	24
Grafica 2. Inmunohistoquímica	25
Grafica 3. Datos sugerentes de infiltración por USG.....	26
Grafica 4. Sensibilidad y Especificidad de BGC	27
Grafica 5. Mastografía	35
Grafica 6. TNM.....	35
Grafica 7. Cirugía realizada.....	36
Grafica 8. Tipo de marcaje utilizado.....	36
Grafica 9. Resultados de BGC transoperatorio.....	37
Grafica 10. Resultados de BGC estudio definitivo.....	37

RESUMEN

Autor Principal

Alejandra Méndez Chávez

Residente de cuarto año del curso de especialización en Ginecología y Obstetricia

El presente estudio esta basado en la realización de la Biopsia de Ganglio Centinela como un procedimiento para conocer el estatus ganglionar en pacientes con cáncer de mama y axila clínicamente negativa, mediante la aplicación de colorante, con posterior identificación, resección y estudio histopatológico del ganglio, el cual ,tiene las máximas posibilidades de albergar una diseminación metastásica inicial, con el objetivo de determinar el manejo, pronostico y estadificar a las pacientes con cáncer de mama, disminuyendo la morbilidad asociada a procedimientos como la disección axilar utilizada anteriormente como primera elección para la etapificacion ganglionar aun con axila negativa. Se demostró que el procedimiento es seguro, eficaz y que disminuye la incidencia de disección axilar innecesaria, asi mismo que es posible mejorar la sensibilidad y especificidad de la prueba, utilizando doble mapeo linfático que esperamos se pueda realizar en un futuro en nuestra Institución.

ABSTRACT

OBJETIVO: Determinar la sensibilidad y especificidad de la biopsia de ganglio centinela en pacientes con cáncer de mama con axila clínicamente negativa en el Hospital General Zona Norte de Puebla (HGZN).

DISEÑO: Mediante un estudio retrospectivo, observacional, realizado en el servicio de clínica de mama del HGZN, se analizaron los resultados de los reportes transoperatorios comparándolos con los histopatológicos definitivos de las biopsias de ganglio centinela realizadas a pacientes con cáncer de mama y axila clínicamente negativa, para obtener la sensibilidad y especificidad del procedimiento.

RESULTADOS: Se identificaron 20 pacientes que cumplieron los criterios de inclusión a quienes se les realizó Biopsia de Ganglio Centinela. Mediante la prueba exacta de Fisher se obtuvo una sensibilidad de 66% (IC 95%, 0.09430-0.9916) especificidad de 94% (IC 95%, 0-7133-0.9985) con el análisis estadístico se obtuvo un VPP de 66% y un VPN de 94%, estadísticamente significativo con un valor de P de 0.0456 que apoya el presente estudio.

CONCLUSIONES: La biopsia de ganglio centinela demuestra eficacia en la valoración del estatus axilar, con lo que se apoya su utilización, en pacientes con cáncer de mama y axila clínicamente negativa. Afirmamos su efectividad, dado que le confiere ventaja sobre aquellas técnicas de mayor complejidad; y su seguridad, por menor invasividad a tejidos y estructuras, menor tasa de complicaciones transquirúrgicas y disminución de la morbilidad. En un futuro deberá incluirse el doble mapeo linfático (radiofármaco y colorante) para mejorar la sensibilidad en nuestras pacientes.

TITULO DEL PROYECTO

“SENSIBILIDAD Y ESPECIFICIDAD DE LA BIOPSIA DE GANGLIO CENTINELA EN PACIENTES CON CANCER DE MAMA EN EL HOSPITAL GENERAL ZONA NORTE DE PUEBLA”

ANTECEDENTES

GENERALES

Durante casi un siglo, la disección de ganglios linfáticos axilares se ha considerado un componente esencial en el manejo del cáncer de mama, formando parte integral para la etapificación, pronóstico y tratamiento. No obstante que existe una serie de factores pronóstico propios del tumor, el estado histopatológico de los ganglios axilares continúa siendo el mejor predictor de supervivencia en pacientes con cáncer de mama en etapas iniciales y la linfadenectomía axilar el procedimiento tradicional para establecer la presencia de metástasis, considerándose el estándar de oro para el manejo del cáncer de mama.⁴

El concepto de la resección en bloque, en el que mencionaba que el tumor debería ser resecado junto con el órgano afectado, incluyendo tejido adyacente en el cual pudiera diseminarse, y el sitio de drenaje primario fue introducido en el siglo XIX por Halsted. Sin embargo la disección axilar rutinaria ofrece 40% de morbilidad en pacientes en etapas tempranas como son: dolor, parestesia, seroma, infección, limitación del movimiento del hombro y linfedema y es un procedimiento innecesario en alrededor de 60% de las pacientes sin ganglios axilares palpables.¹⁻²

A partir de 1990, el incremento en el tamizaje mediante mamografía y el aumento de la conciencia pública sobre el cáncer de mama han permitido el diagnóstico de cáncer de mama en etapas clínicas tempranas, desde entonces, con la introducción del mapeo linfático, el cual, surge como una alternativa con menor morbilidad en pacientes que tienen axila clínicamente negativa (que no se palpan ganglios en la

exploración inicial), permitió etapificar a las pacientes y seleccionar a las candidatas a disección axilar.⁴

La introducción del ganglio centinela fue realizada por Cabañas en 1977, él observó la presencia permanente, en el mismo sitio, de un primer relevo ganglionar inguinal en pacientes con cáncer de pene. En 1991, Morton retoma este concepto, encuentra que la linfa de determinada región drena en un primer relevo específico no necesariamente en el mismo sitio como Cabañas había mencionado años antes, pero sí en la ruta directa de drenaje linfático. Aplica este concepto en pacientes con melanoma cutáneo en los cuales tenía la disyuntiva de efectuar o no linfadenectomía profiláctica y encuentra que al saber si hay o no metástasis en el ganglio centinela se podía etapificar adecuadamente a los pacientes y evitar exponerlos a morbilidad innecesaria⁶.

En el mismo año, El *Jonh Wayne Cancer Institute*, con su investigador principal en el tema, el Dr. Guiliano, comenzó a estudiar la utilización de azul patente en el mapeo linfático, como una alternativa en pacientes con cancer de mama y axila negativa, encontrando que la probabilidad de escindir un ganglio linfático representativo fue mayor con BGC (Biopsia de Ganglio Centinela) que con biopsia ganglionar al azar⁸.

El concepto de Ganglio Centinela (GC) se basa en la teoría de Halsted sobre la diseminación secuencial y ordenada del cáncer de mama y tiene dos principios básicos: primero, la existencia de un drenaje linfático ordenado y predecible, de forma que en los estadios iniciales de la enfermedad, la incidencia de las llamadas metástasis saltonas es solo del 1.6%; segundo, la función de filtro del primer relevo ganglionar, el cual atrapa células tumorales.⁵

El GC es el primer ganglio que recibe el drenaje linfático directo de un sitio de tumor primario que tiene las máximas probabilidades de albergar una diseminación inicial.³

En la actualidad se cuenta con técnicas no invasivas para la determinación de metástasis a ganglios linfáticos, como son resonancia magnética, tomografía por emisión de positrones, ultrasonido, sin embargo en pacientes con sospecha clínica de metástasis axilares, la determinación histológica, es necesaria para corroborar la presencia de actividad tumoral.³

La biopsia selectiva de este ganglio tiene como objetivo la localización mediante diferentes técnicas que incluyen colorantes y/o radioisótopos, la extracción del ganglio para su estudio histológico y determinar si se encuentra afectado por células cancerosas.

La identificación intraoperatoria del ganglio centinela demostró ser exitosa por Krag Utilizando azufre marcado con tecnecio 99m, Giuliano, utilizando colorante azul patente, y por Albertini utilizando una combinación de coloide de azufre marcado con tecnecio 99m y colorante azul patente, con tasas de identificación inicial de 82%, 66% y 92%, respectivamente.⁷

La controversia persiste con respecto a la técnica óptima para identificar correctamente el GC, estudios comparativos entre la utilización de un solo agente (color solo azul o radiactivo solo) mostraron que no hay diferencias significativas (86% vs 90%) en la tasa de identificación de GC entre los pacientes.²

Sin embargo, en la práctica multi-institucional, la BGC utilizando doble agente de inyección proporciona óptima sensibilidad para la detección de metástasis nodales, sin embargo, para su utilización es necesario contar con equipos sofisticados y de alta tecnología, lo cual conlleva a elevación de los costos.

Bajo estos conceptos, la utilización de la BGC para detectar enfermedad en axila clínicamente negativa, es considerado un procedimiento de mínima invasión, altamente efectivo que se ha convertido en una importante herramienta que permite

seleccionar un subgrupo de pacientes en los que la linfadenectomía axilar no aporta ningún beneficio adicional.⁵

ANTECEDENTES

ESPECIFICOS

La Biopsia de Ganglio Centinela (BGC) se basa en la hipótesis que afirma que las células tumorales desprendidas de un carcinoma primario emigran a través de un canal linfático a un solo ganglio linfático antes de involucrar otros ganglios adicionales dentro de esa zona linfoportadora. El Ganglio Centinela, por lo tanto, es el primer ganglio linfático que recibe drenaje de un tumor, y su identificación y análisis de la afectación tumoral debe predecir el estado de los ganglios linfáticos restantes.⁷

Se ha demostrado que la presencia de metástasis axilares disminuye la supervivencia a los 5 años del paciente en un 28-40% aproximadamente⁷.

La probabilidad de fracaso del tratamiento aumenta a medida que aumenta el número de ganglios linfáticos axilares metastáticos. Los estudios no aleatorizados de biopsia de ganglio centinela seguidos de disección de ganglios linfáticos axilares han demostrado que uno o más ganglios linfáticos centinela pueden ser identificados en más del 90% de los pacientes con cáncer de mama invasivo, con una tasa de falsos negativos de 10% o menos.¹

Un ensayo controlado aleatorizado realizado por Purushotham y cols para evaluar la Morbilidad después de la biopsia de ganglio linfático centinela en cáncer de mama demostró que la BGC resulta en una reducción significativa de la morbilidad física y psicológica, observando una tasa global de complicaciones del 3% después de BGC en comparación con el 35% de BGC más disección axilar.⁹

El ensayo ALMANAC, un estudio multicéntrico aleatorizado, comparó la biopsia del ganglio linfático centinela con el tratamiento axilar estándar, en el manejo de pacientes con cáncer de mama clínicamente negativo en etapas tempranas concluyendo que, en general, la calidad de vida registrada por el paciente y las puntuaciones de funcionamiento de los brazos fueron significativamente mejores en el grupo de BGC utilizando doble técnica para su validación. Con una tasa de falsos negativos del 10% y una tasa de recurrencia local a 38 meses del 0.3%.¹

La BGC se puede realizar utilizando diferentes colorantes como azul patente, azul de metileno, solos o en combinación con trazadores radioisotópicos. El colorante inoculado en la región periareolar es transportado por el colector linfático principal desde el tejido retroareolar hasta el ganglio centinela en el primer nivel axilar, posteriormente, este es disecado y enviado para su estudio transoperatorio. La presencia de un GC negativo a metástasis nos permite etapificar con seguridad a la paciente sin necesidad de efectuar disección axilar, por otro lado la presencia de metástasis en el GC identifica al grupo de pacientes que se beneficiarán con la disección ganglionar axilar.¹⁰

La técnica de doble validación consiste en la administración de sustancias coloides marcadas con tecnecio ^{99m} con realización de una linfogammagrafía prequirúrgica, así como utilización de colorante antes del abordaje, posteriormente se utiliza una sonda gamma que servirá de guía para la localización del GC, seguido de estudio transoperatorio y disección axilar completa en caso de encontrarse afectado⁵.

Se realizó un estudio multiinstitucional por McMasters y cols, que indica que la inyección de colorante azul patente más la inyección de coloides radioactivos proporciona una estadificación nodal más precisa que el uso de cualquiera de los dos agentes solos.²

El estudio histológico del ganglio centinela se lleva a cabo en dos pasos: El estudio transoperatorio y el definitivo.

Transoperatorio: si el ganglio es menor a 10 mm, se realiza un corte longitudinal a la mitad en el sitio del hilio, si macroscópicamente se observa neoplasia se realiza citología por aposición (impronta); si no, se realiza citología por raspado de ambas caras. Si el ganglio es mayor a 10 mm se realizan cortes seriados con 3-5 mm de intervalo con citología por raspado de cada una de las caras y tinción H&E.

Histopatológico definitivo: Cada uno de los cortes realizados en transoperatorio se incluyen en parafina, realizando cortes de 3 µm de espesor en tres diferentes niveles de cada fragmento incluido, lo cual implica el muestreo de la totalidad del ganglio.

Aunque numerosos estudios han demostrado que la BGC puede determinar con precisión el estado nodal axilar, la sensibilidad del procedimiento para la detección de metástasis ganglionares ha sido variable. El factor más crítico es la tasa de falsos negativos, la cual fue de 11.8% utilizando solo un agente y 5.8% utilizando la doble técnica, sin embargo, la tasa de identificación de GC (90%) y la tasa de falsos negativos (5,8%) están dentro del rango aceptable para considerar este procedimiento como una alternativa a la disección axilar rutinaria para el cáncer de mama.²

Por su parte la ASCO (Sociedad Americana de Oncología Clínica) entre sus recomendaciones acerca de la utilización de BGC, indica que esta es una alternativa inicial adecuada para la estadificación de rutina para los pacientes con cáncer de mama en etapa temprana con ganglios axilares clínicamente negativos. También establece que la disección axilar, sigue siendo el tratamiento estándar para los pacientes con metástasis axilares identificados en BGC y aconseja que los pacientes identificados apropiadamente con resultados negativos de BGC, cuando se hace bajo la dirección de un cirujano experimentado, no necesitan de una disección axilar.³ La ASCO encontró que sensibilidad de la BCG para la afectación

ganglionar varió de 71% a 100%, y la tasa de falsos negativos promedio fue 8,4%, variando de 0% a 29% en todos los ensayos³

Estudios posteriores han demostrado la utilidad de la BGC incluso después de la quimioterapia neoadyuvante. Breslin y cols, realizaron un estudio en 43 pacientes sometidos a terapia neoadyuvante, utilizando doble técnica para identificación de micrometastasis en BGC, encontrando que esta técnica es una forma potencial para guiar el tratamiento axilar de pacientes que son clínicamente nodos negativos después de la quimioterapia neoadyuvante con una baja tasa de falsos negativos.⁶

Veronesi et al, publicó en una serie de 376 pacientes con cáncer de mama inscritos al Instituto Europeo de Oncología en los que se realizó BGC con tecnecio 99. El ganglio centinela fue identificado en 371 (98,7%) de los 376 pacientes y predijo con precisión el estado de la axila en 359 (95,5%) de los pacientes, con 12 pacientes con falso negativo (6,7%,). Se concluyó que la BGC utilizando una sonda de detección de rayos gamma permite la estadificación de la axila con alta precisión en pacientes con cáncer de mama primario.¹⁰

El consenso de Colima 2017 recomienda la realización del mapeo del GC y su resección para la etapificación quirúrgica de la axila clínicamente negativa. La técnica de localización preferida es con doble marcador, sin embargo, se ha documentado que en sitios donde no se cuenta con un departamento de medicina nuclear, la realización del GC con colorante es una técnica válida, con tasas de identificación similares a las logradas con doble marcador. Después de quimioterapia neoadyuvante se recomienda biopsia de ganglio centinela si los ganglios axilares se consideraron clínicamente negativos al inicio y permanecen negativos después de la quimioterapia. En axila clínicamente positiva después de neoadyuvancia se realizará linfadenectomía axilar sin considerar la respuesta al tratamiento. Después de la escisión del GC, si la paciente tiene un tumor T1 o T2, uno o dos GC positivos, no ha sido tratada con quimioterapia neoadyuvante y será

sometida a cirugía conservadora con radioterapia adyuvante, no se recomienda realizar la disección axilar.³

JUSTIFICACION

La biopsia de Ganglio Centinela es el procedimiento mediante el cual, podemos conocer si hay datos de metástasis ganglionar o no en las pacientes con cáncer de mama infiltrante, así como también en los casos de las pacientes con carcinomas intraductales extensos, para así poder determinar el beneficio de realizar la disección axilar en las pacientes que lo requieren y así poder evitar la morbilidad asociada a la cirugía, como son el dolor, linfedema y pérdida sensorial que se presentan en el hombro y extremidad superior que se presenta hasta en el 14% de los casos de los pacientes sometidos a disección axilar. La técnica de localización preferida es con doble marcador (radiomarcador y colorante); sin embargo, se ha documentado que en lugares en los cuales no se tiene acceso a medicina nuclear, como en nuestro hospital, la realización de la biopsia de ganglio centinela, únicamente con colorante es una técnica válida, con tasas de identificación similares a las realizadas con doble marcaje. No todas las pacientes son candidatas a la realización de un GC.

El procedimiento exige axila clínicamente negativa o bien corroboración (mediante biopsia por aguja de corte o aspiración con aguja delgada) de que los ganglios sospechosos son negativos para enfermedad metastásica.

Después de quimioterapia neoadyuvante se recomienda biopsia de ganglio centinela si los ganglios axilares se consideraron clínicamente negativos al inicio y permanecennegativos después de la quimioterapia. En axila clínicamente positiva después de neoadyuvancia se realizará linfadenectomía axilar sin considerar la respuesta al tratamiento. Después de la escisión del GC, si la paciente tiene un tumor T1 o T2, uno o dos GC positivos, no ha sido tratada con quimioterapia neoadyuvante y será sometida a cirugía conservadora con radioterapia adyuvante, no se recomiendarealizar la disección axilar. El estudio AMAROS concluye que la

disección axilar y la radioterapia a axila en presencia de un GC positivo dan un control excelente y comparable a tumores T1 y T2 con ganglios axilares no palpables, con menor morbilidad por la radioterapia. En caso de existir ruptura capsular o invasión extracapsular en el ganglio centinela se recomienda tratamiento complementario a la axila con cirugía o radioterapia. La disección axilar de los niveles I y II se recomienda para el tratamiento de pacientes con ganglios clínica o citológicamente positivos. En caso de contar con el recurso, en pacientes con ganglios clínicamente positivos se recomienda confirmación citológica guiada por ultrasonido, si es negativo, la paciente es candidata a mapeo linfático con GC. Si se documenta enfermedad axilar antes de la quimioterapia neoadyuvante por cualquier método (biopsia por aspiración, GC), se recomienda disección axilar al término del tratamiento. En la disección axilar tradicional de los niveles I y II se recomienda evaluar al menos 10 ganglios para una correcta etapificación de la axila. En caso de tener menos de 10 ganglios, el manejo se individualiza de acuerdo con las características de la paciente. La disección de los ganglios del nivel III sólo está indicada si existe enfermedad macroscópica a ese nivel.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

¿Cuál es la sensibilidad y especificidad de la Biopsia de Ganglio Centinela en pacientes con cáncer de mama con axila negativa en el hospital general zona norte de Puebla en el periodo de abril 2015-2017?

HIPOTESIS

Al ser un estudio descriptivo no es necesario el planteamiento de alguna hipótesis.

OBJETIVOS

GENERAL

Determinar la Sensibilidad y Especificidad de la Biopsia de Ganglio Centinela en pacientes con cáncer de mama con axila negativa en el Hospital General Zona Norte de Puebla.

OBJETIVOS

ESPECIFICOS

1. Identificar el número de pacientes que se sometieron a Biopsia de Ganglio Centinela con axila negativa, en el periodo de abril 2015- abril 2017 en el Hospital General Zona Norte de Puebla.
2. Identificar los pacientes con resultado de Ganglio Centinela positivo y compararlos con el reporte histopatológico definitivo.
3. Identificar los pacientes con resultado de Ganglio Centinela Negativo y compararlos con el reporte histopatológico definitivo.

MATERIALES Y MÉTODO

Revisión de expedientes en archivo clínico.

Toma de datos a través de registro de censos diarios

Toma de datos a través de registro diario de procedimientos.

Tipo de estudio: Retrospectivo, observacional, descriptivo.

POBLACION Y PERIODO DE ESTUDIO

El presente estudio se llevara a cabo en el servicio de Clínica de Mama del Hospital General Zona Norte, en pacientes con diagnóstico de cáncer de mama y axila negativa a quienes se les realizó Biopsia de Ganglio Centinela, en el periodo comprendido entre 28 abril 2015 y 28 de abril 2017.

ESTRATEGIA DE TRABAJO

Se identificara mediante archivo clínico los registros de pacientes que se les haya realizado BCG en el periodo 28 abril 2015 y 28 de abril 2017 mediante prueba dicotómica.

Se verificaran los reportes histopatológicos de los pacientes identificados de realización de BCG realizando comparación de los resultados.

Se realizara base de datos en Excel para posterior análisis estadístico correspondiente con graficos comparativos.

MUESTREO.

TAMAÑO DE LA MUESTRA

El tamaño de la muestra no aplica por que se trata de un estudio descriptivo.

DEFINICIÓN DE LA POBLACIÓN EN ESTUDIO:

La población en estudio se obtendrá a partir de los siguientes conjuntos:

a) POBLACIÓN BLANCO: Mujeres con cáncer de mama, del universo de centros de salud que refieren al Hospital General Zona Norte de Puebla.

b) POBLACIÓN FUENTE: mujeres con cáncer de mama del universo de trabajo de la clínica de mama del HGZN.

c) POBLACIÓN ELEGIBLE: pacientes con cáncer de mama con axila negativa, de la clínica de mama del Hospital de Zona Norte de Puebla.

d) POBLACIÓN PARTICIPANTE: pacientes con cáncer de mama con axila negativa, de la clínica de mama del HGZN operadas de biopsia de ganglio centinela, en el período comprendido entre abril 2015-2017

CRITERIOS DE SELECCIÓN:

A) CRITERIOS DE INCLUSIÓN:

- ▶ Pacientes con cáncer de mama con axila negativa, operadas inicialmente de Biopsia de Ganglio Centinela en el servicio de Clínica de mama del HGZN en el periodo abril 2015- abril 2017.

B) CRITERIOS DE EXCLUSIÓN:

- ▶ Pacientes con cáncer de mama con axila positiva.

C) CRITERIOS DE ELIMINACIÓN:

- ▶ Pacientes operadas inicialmente fuera de la unidad.
- ▶ Pacientes que no cuenten con expediente completo.
- ▶ Pacientes en las que no migró el colorante.

VARIABLES

Reporte histopatológico de la biopsia transoperatoria

Reporte histopatológico definitivo.

Variable	Tipo de medicion	Definición	Escala de medicion
Reporte histopatológico transoperatorio	Cualitativa nominal	Determinación histológica del tejido obtenido durante la cirugía	1. Positivo 2. Negativo
Reporte histopatológico definitivo	Cualitativa nominal	Determinación histológica del tejido analizado en reporte definitivo.	1. Positivo 2. Negativo

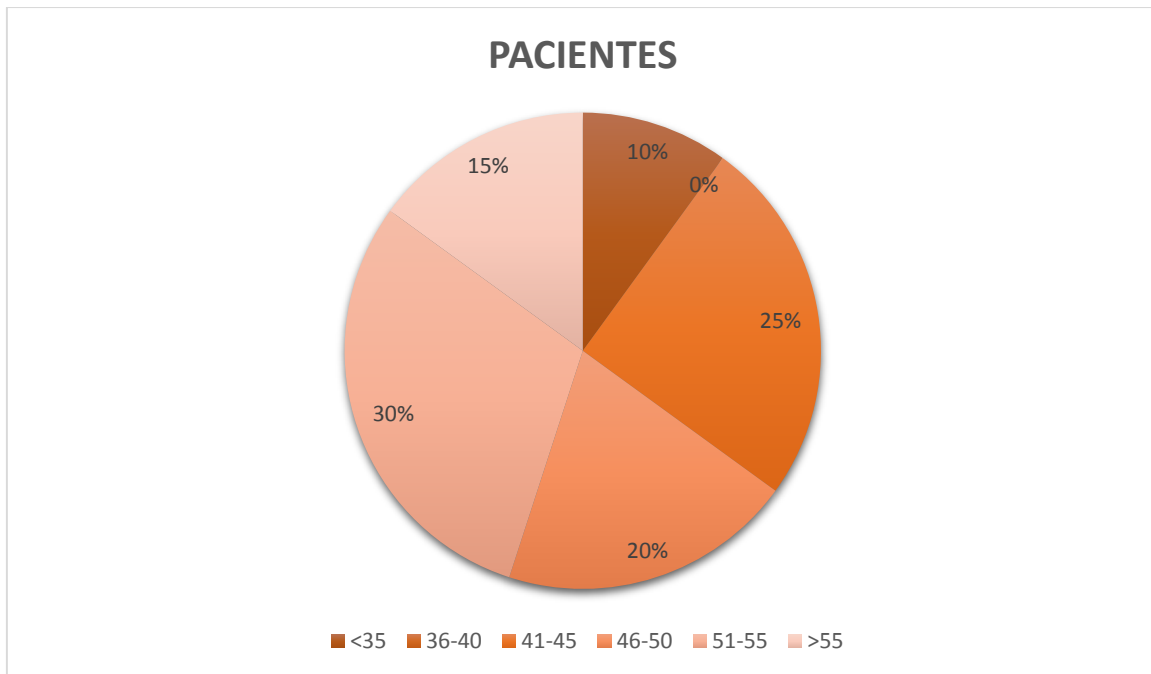
RESULTADOS

En el presente estudio se identificaron un total de 20 pacientes con cáncer de mama y “*axila clínicamente negativa*”, que cumplieron los criterios de inclusión, a las cuales se les realizó Biopsia de Ganglio Centinela, como alternativa inicial para la estadificación del estatus ganglionar utilizando azul patente para su realización.

Con base a los objetivos de este protocolo se obtuvieron los siguientes resultados:

La edad media para las pacientes fue de 50.4 años, con una desviación estándar 11.28; la mediana fue de 47.5 años de los cuales el 100% fueron mujeres.

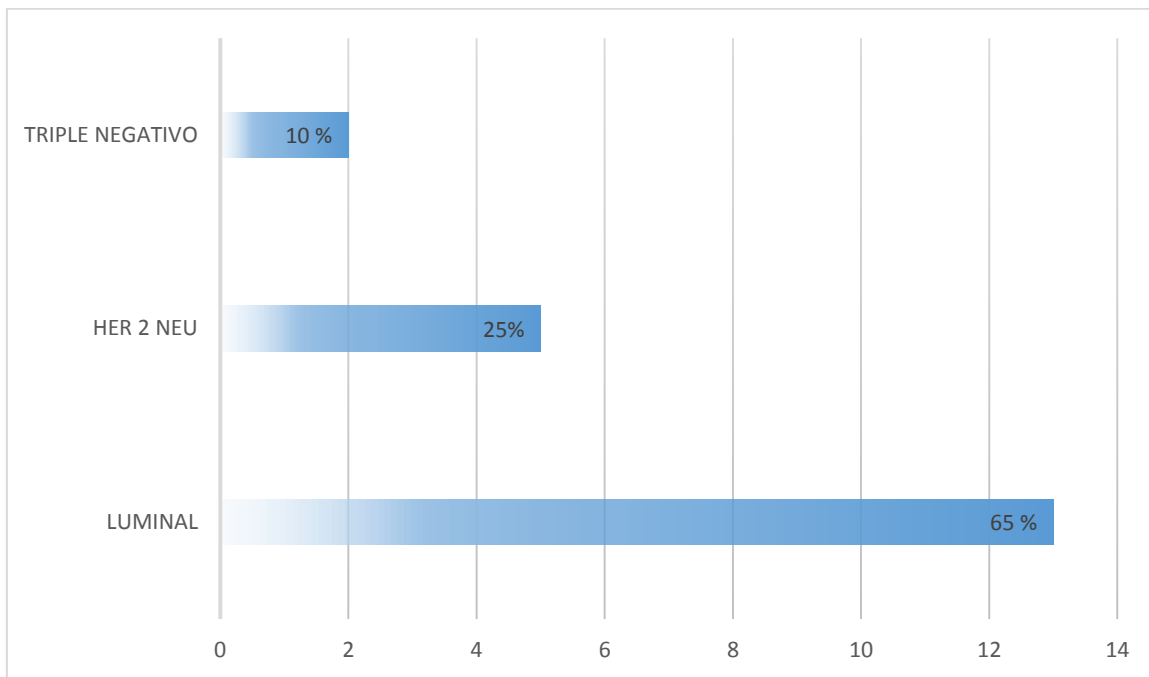
Grafica 1. Edad de presentación de Cáncer de mama



La totalidad de las pacientes tuvo axila clínicamente negativa, la media del tamaño del tumor primario fue de 3.5 cm.

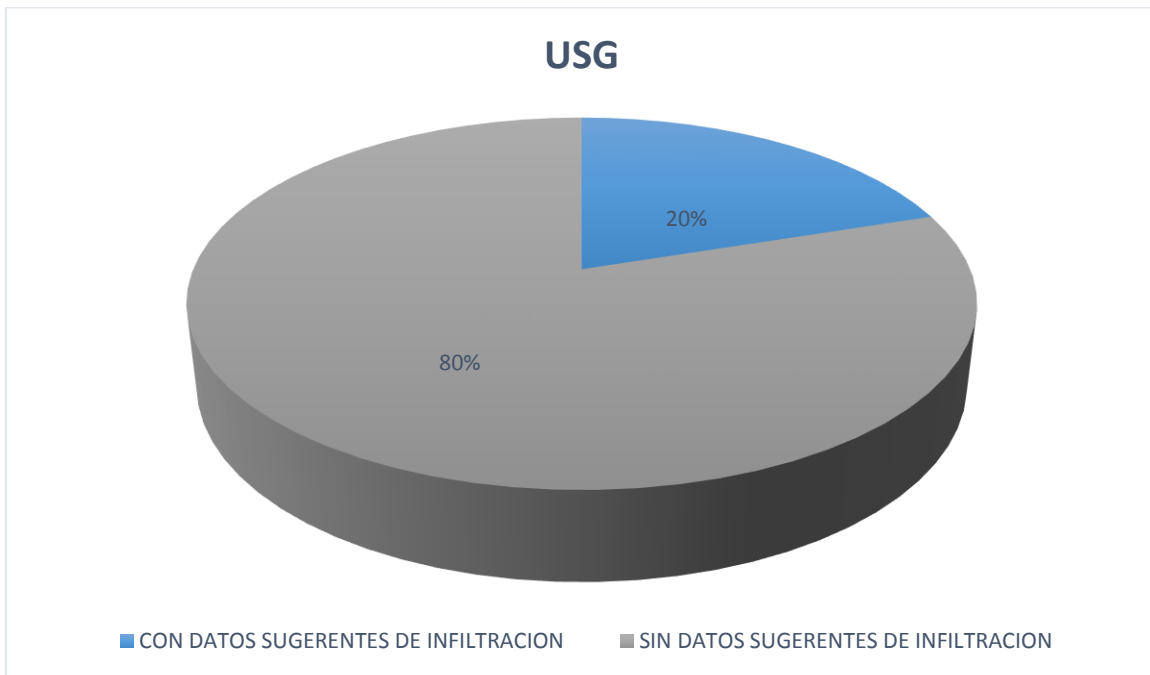
Mediante inmunohistoquímica se detectaron en un 65% de los casos tipos luminales, un 25% Her 2 neu y un 10% triples negativos.

Grafica 2. Inmunohistoquímica



En 4 pacientes existían datos no concluyentes de adenomegalias por ultrasonido, no palpables; se encontraron metástasis ganglionares, en 2 de ellas (10%) en el estudio transoperatorio del ganglio centinela y 1 más en el histológico definitivo. Sólo hubo un falso negativo (5%). En 17 pacientes (85%) no se encontraron metástasis ganglionares.

Grafica 3. Datos sugerentes de infiltración por USG

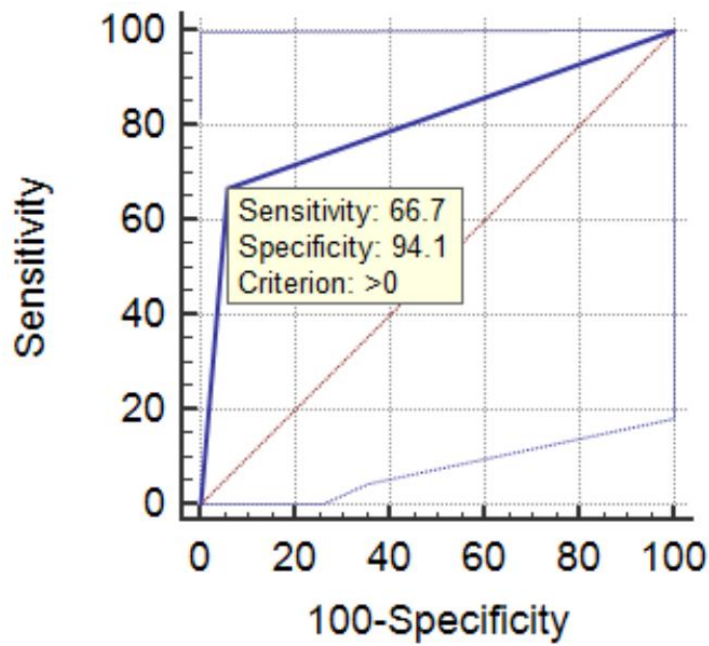


La sensibilidad de la biopsia del GC para predecir metástasis mediante la prueba exacta de Fisher fue de 66% (IC 95%, 0.09430-0.9916) así como una especificidad de 94% (IC 95%, 0.7133-0.9985) con el análisis estadístico se obtiene un valor predictivo positivo de 66% (IC 95% 0-0.9430-0.9916) y un valor predictivo negativo de 94% (IC 95%, 0.7133-0.9985) estadísticamente significativo con un valor de P de 0.0456.

Mediante la utilización de una tabla cuadrangular se obtuvo además de sensibilidad, especificidad, VPP y VPN la exactitud de la prueba de un 90%.

Con los anteriores resultados se apoya el hecho de que el uso de biopsia de ganglio centinela es útil para determinar el estado ganglionar en pacientes con cáncer de mama y axila clínicamente negativa en el Hospital General Zona Norte de Puebla. Se sugiere continuar con el análisis estadístico

Grafica 4. Sensibilidad y Especificidad.



Sensitivity	66.667%	9.430% to 99.160%
Specificity	94.118%	71.311% to 99.851%
AUC	0.804	0.568 to 0.945
Positive Likelihood Ratio	11.333	1.440 to 89.186
Negative Likelihood Ratio	0.354	0.071 to 1.763
Disease prevalence	15.000%	3.207% to 37.893%
Positive Predictive Value	66.667%	20.265% to 94.026%
Negative Predictive Value	94.118%	76.276% to 98.760%
Significance level	P = 0.045614	

ANALISIS

Con los datos obtenidos en este estudio se logra un panorama general del comportamiento de la BGC en pacientes con cáncer de mama, y su manejo en esta unidad hospitalaria.

Nuestros resultados son equiparables con la literatura mundial, siendo que como se menciona en la séptima revisión del Consenso Mexicano sobre Diagnóstico y Tratamiento del Cáncer Mamario de 2017 la edad promedio es de 52.2 años para la población Mexicana; concordando con nuestro resultado de 50.3 años, el tamaño del tumor en la población al momento del diagnóstico tuvo una mediana de 3 cm. estadística comparable con nuestro estudio de 3.5cm.

En relación con el inmunofenotipo de la población mexicana; 65% tienen receptores hormonales positivos, 21% HER-2 neu positivo y 16% triple negativo, muy similares a nuestra población de estudio con un 65% luminales, 25% HER-2 neu y 10% triple negativo.

En comparación con la población mundial en nuestro estudio se encontró un mayor número de HER-2 neu (15% población mundial) los cuales tienen una tasa de supervivencia a 5 años de un 31%. No obstante el hecho de que la mayoría de las pacientes sea portadora de receptores hormonales positivos nos amplía y mejora las expectativas de vida ya que pacientes con inmunofenotipo luminal A tienen un porcentaje de supervivencia a 5 años del 90%.

En el momento del diagnóstico en nuestro estudio, un 95% de las pacientes se encontraba en etapa IIA, con tumores mayores a 20mm pero menores de 50mm en su dimensión mayor y sin ganglios linfáticos regionales palpables, categorizadas en su mayoría como BIRADS IV.

Según las indicaciones de manejo para estos estadios, implica cirugía, radioterapia y, en la mayoría de los casos, terapia adyuvante sistémica como manejo conservador con resección tridimensional del tumor y tejido sano circundante, con márgenes libres y tratamiento de la región axilar correspondiente y mastectomía radical modificada como manejo radical.

En cuanto al manejo de la axila clínicamente negativa, se recomienda la realización del mapeo del Ganglio Centinela y su resección para el tratamiento, la técnica de localización preferida para el ganglio centinela es con doble marcador (radiomarcador y colorante); sin embargo, se ha documentado que en sitios donde no se cuenta con los recursos necesarios para la misma, principalmente con servicio de medicina nuclear como es el caso de nuestro hospital, la realización del GC con colorante es una técnica válida, obteniendo resultados satisfactorios con una exactitud de la prueba del 90% y una sensibilidad del 66%, especificidad del 94%, con una diferencia porcentual de falsos negativos del 5% lo cual se debe principalmente a las micrometastasis (< 2mm) que en estudio transoperatorio no se logran evidenciar, pero si en el definitivo con cortes de cortes de 3 μ m de espesor, demostrando así, eficacia en la valoración del estatus axilar.

Además la técnica quirúrgica, que le confiere ventaja sobre aquellas técnicas de mayor complejidad; su seguridad, menor invasividad a tejidos y estructuras y menor tasa de complicaciones post quirúrgicas, como es el linfedema y compromiso de los componentes neuro vasculares de dicha región anatómica y que permite menos días de hospitalización y pronta recuperación por lo que es un procedimiento altamente recomendado.

Por lo que, a medida que se incremente la experiencia y habilidad quirúrgica lograremos mejores resultados, con un aumento progresivo en la aplicación de estas técnicas, disminuyendo así la morbi-mortalidad.

CONCLUSIONES

La biopsia selectiva del ganglio centinela es una técnica diagnóstica útil en el manejo del cáncer ginecológico que se ha introducido en la práctica clínica con una gran difusión y aceptación. Sus resultados permiten realizar una adecuada estadificación con una menor morbilidad asociada.

En la actualidad, la biopsia del ganglio centinela en cáncer de mama se define como el estándar de tratamiento en estadios iniciales, ya que aporta una menor morbilidad quirúrgica frente a la disección axilar completa y una elevada sensibilidad en la evaluación histopatológica y la estadificación ganglionar, además de ser un factor importante en la toma de decisiones y selección de tratamientos adyuvantes.

El mapeo linfático con biopsia del ganglio centinela ha venido a cambiar la concepción no sólo del tratamiento de las zonas linfoportadoras en los pacientes con cánceres linfófilicos sino también el abordaje diagnóstico con el objeto de obtener éxito en la identificación del GC, estadificar satisfactoriamente y evitar morbilidad innecesaria.

En pacientes con tumores menores a 5 cm y sin ganglios axilares palpables la posibilidad de que la pieza de linfadenectomía sea negativa es mayor a 40%, aunado a esto, actualmente sabemos que la linfadenectomía si bien es el mejor método de estadificación, no disminuye la tasa de recurrencias cuando no existen ganglios metastáticos; además no es necesario conocer el estado histológico axilar para iniciar tratamiento sistémico, aun las pacientes sin metástasis ganglionares obtienen hasta 7% de mejoría en la supervivencia si reciben quimioterapia; de tal manera que la disección axilar sólo es útil en las pacientes con metástasis ganglionares ocultas, lo cual ocurre en sólo 20 a 60% de las pacientes con etapas I y II. Los 2 grupos de pacientes con cáncer de mama que pueden beneficiarse del procedimiento son las pacientes con carcinoma intraductal de alto riesgo y las pacientes con carcinoma invasor de 3 cm o menos.

Es de suma importancia evitar la disrupción del drenaje linfático de la zona, para ello es necesario evitar biopsias abiertas sobre todo con grandes incisiones entre la axila y el sitio del tumor; se recomienda que el diagnóstico histológico se realice con técnicas de mínima invasión que eviten la biopsia abierta, como son la biopsia por aspiración, biopsia por tru-cut o con mamotomme.

La meta principal de la biopsia de ganglio centinela es detectar todas las macrometástasis (>2mm), ésto, mediante sección de los ganglios a intervalos de 2 mm y evaluación con tinción con H&E de cada bloque.

La disección axilar puede ser omitida de manera segura en pacientes con ganglios axilares clínicamente negativos, tanto como en el grupo de pacientes con compromiso ganglionar limitado.

La sensibilidad de la Biopsia de Ganglio Centinela en pacientes con axila clínicamente negativa en el Hospital General Zona Norte de Puebla es del 66% su especificidad de 94% con un valor predictivo negativo de 94% y una tasa de falsos negativos del 5%.

Los resultados en la presente serie muestran que el mapeo linfático con biopsia del ganglio centinela es un método seguro en la etapificación ganglionar de pacientes con cáncer de mama, ampliamente recomendado y evita la morbilidad de la disección axilar. En un futuro deberá incluirse el doble mapeo linfático (radiofármaco y colorante) para mejorar la sensibilidad en nuestras pacientes.

REFERENCIAS

1. Mansel RE et al. Randomized multicenter trial of sentinel node biopsy versus standard axillary treatment in operable breast cancer: the ALMANAC Trial. *J Natl Cancer Inst.* 2006 May 3;98(9):599-609.
2. McMasters KM et al. Lymph Node Biopsy for Breast Cancer: A Suitable Alternative to Routine Axillary Dissection in Multinstitutional Practice When Optimal Technique Is Used. *Journal American Society of Clinical Oncology.* July 2000; 18 (13):2560-2566.
3. Cardenas SJ et al. Consenso Mexicano sobre diagnóstico y tratamiento del cáncer mamario Colima 2017
4. Lyman GH et al. American Society of Clinical Oncology Guideline Recommendations for Sentinel Lymph Node Biopsy in Early-Stage Breast Cancer. *Journal American Society of Clinical Oncology.* 2005 oct 20;23 (30):7703-7720.
5. Bernet L et al. Consenso sobre la biopsia selectiva del gangliocentinel en el cáncer de mama. Revisión 2013 de la Sociedad Española de Senología y Patología Mamaria. *Revista española de patología.* 2013 nov 16;263.
6. Bilimoria KY et al. Comparison of Sentinel Lymph Node Biopsy Alone and Completion Axillary Lymph Node Dissection for Node-Positive Breast Cancer. *Journal American Society of Clinical Oncology.* 2009 jun 20; 27 (18):2946-2953.

7. Breslin TM et al. Sentinel Lymph Node Biopsy Is Accurate After Neoadjuvant Chemotherapy for Breast Cancer. Journal American Society of Clinical Oncology. 2000 oct 15;18 (20): 3480-3486.
8. Kim T et al. Lymphatic Mapping and Sentinel Lymph Node Biopsy in Early-Stage Breast Carcinoma A Metaanalysis. Journal American Society of Clinical Oncology 2006 jan 1;106.
9. Casnova JM et al. Estadificación y pronóstico del melanoma. Piel. 2005;20(3):133-40.
10. Purushotham AD et al. Morbidity After Sentinel Lymph Node Biopsy in Primary Breast Cancer: Results From a Randomized Controlled Trial. Journal American Society of Clinical Oncology. 2005 jul 1; 23 (19): 4312-4321.
11. Veronesi SU et al. Sentinel Lymph Node Biopsy and Axillary Dissection in Breast Cancer: Results in a Large series. Journal of the National Cancer Institute. 2009 feb 17; 91(4).
12. Bedrosian I et al. Accuracy of Sentinel Lymph Node Biopsy in Patients with Large Primary Breast Tumors. American Cancer Society. 2000 jun 1;88(11).

ANEXOS

Tabla 1.

	Reporte Definitivo Positivo	Reporte Definitivo Negativo	Total
Reporte Histopatológico Transoperatorio Positivo	2	1	3
Reporte Histopatológico Transoperatorio Negativo	1	16	17
	3	17	20

Sensibilidad: 66%

Especificidad: 94%

VPP: 66%

VPN: 94%

FN:5%

La sensibilidad se cálculo dividiendo los verdaderos positivos entre la suma de los verdaderos positivos más los falsos negativos: $a/(a + c) = 2/(2+1) = 0.666$

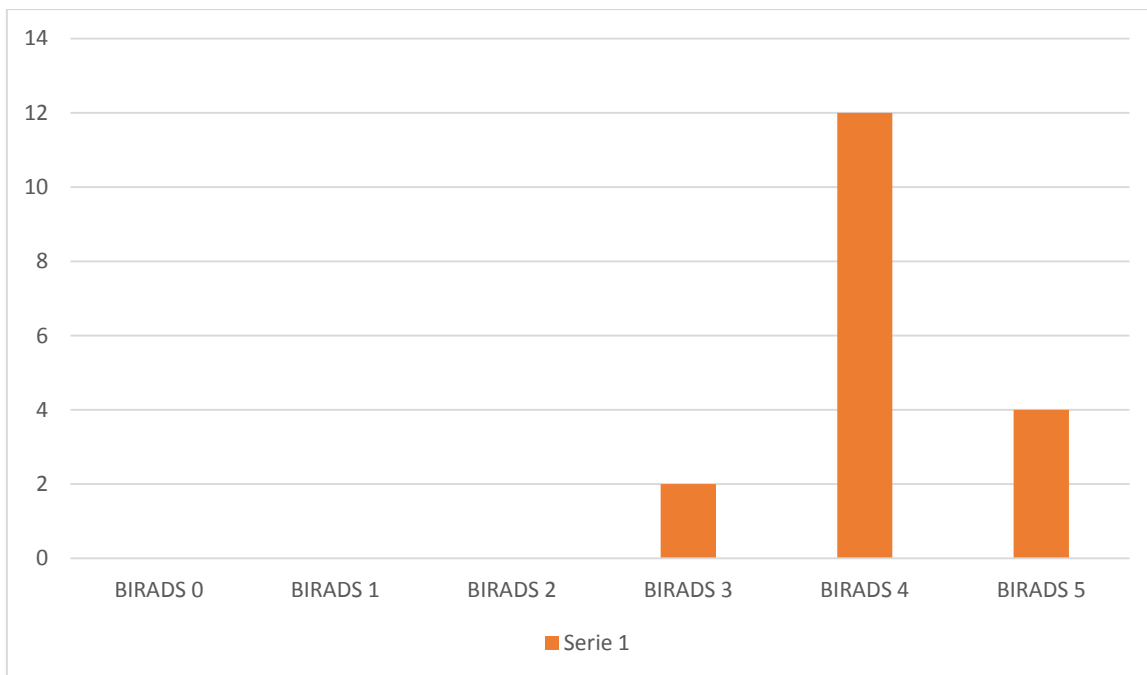
La especificidad se cálculo dividiendo los verdaderos negativos entre la suma de los falsos negativos más los verdaderos negativos: $d/(c + d) = 16 / (16 + 17) = 0.941$

El valor predictivo positivo se cálculo dividiendo los verdaderos positivos entre la suma de los verdaderos positivos más los falsos positivos: $a / (a + b) = 2/(2+1) = 0.666$

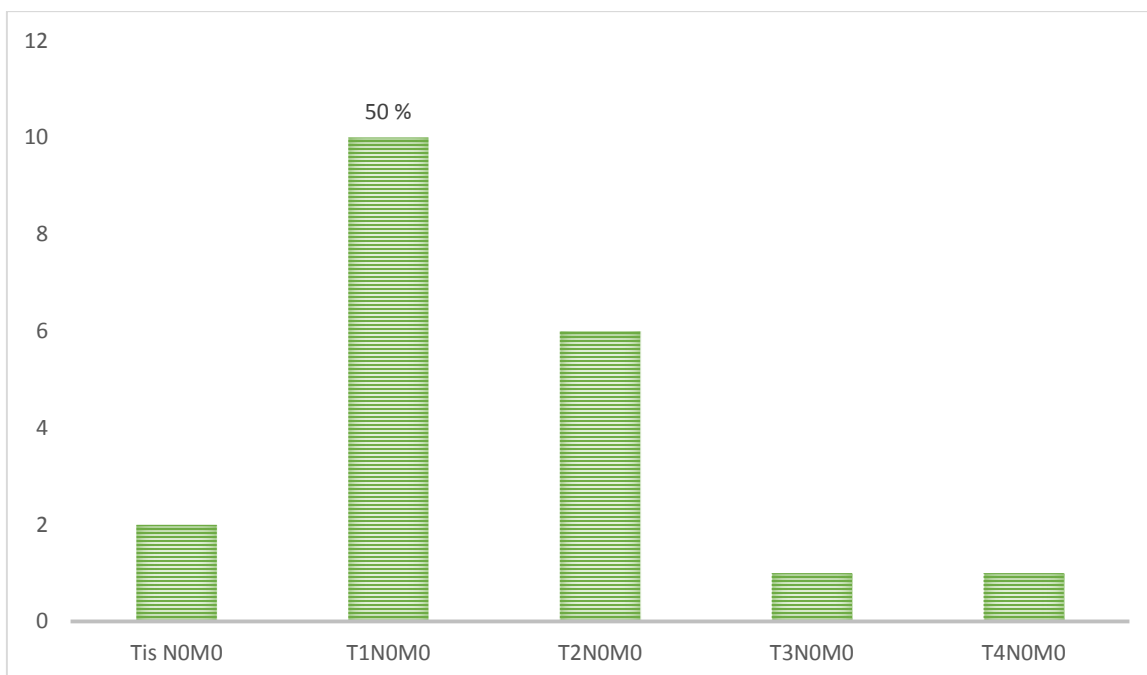
El valor predictivo negativo se calculó dividiendo los verdaderos negativos entre la suma de los falsos negativos más los verdaderos negativos: $d/(c + d) = 16 / (16 + 17) = 0.941$

La exactitud se cálculo de la suma de los verdaderos positivos más los verdaderos negativos, dividido entre la suma de los verdaderos positivos más los falsos positivos más los falsos negativos más los verdaderos negativos: $(a + d)/(a + b + c + d) = (2+16)/(2+1+1+16) = \mathbf{0.9}$

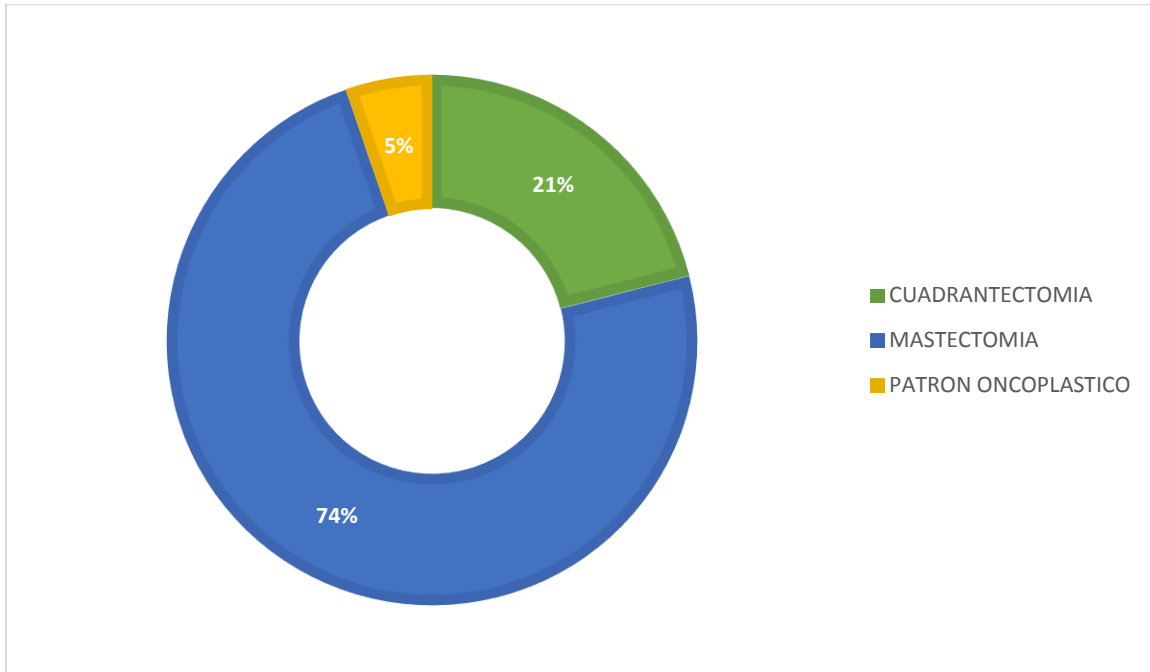
Grafica 5. Mastografía



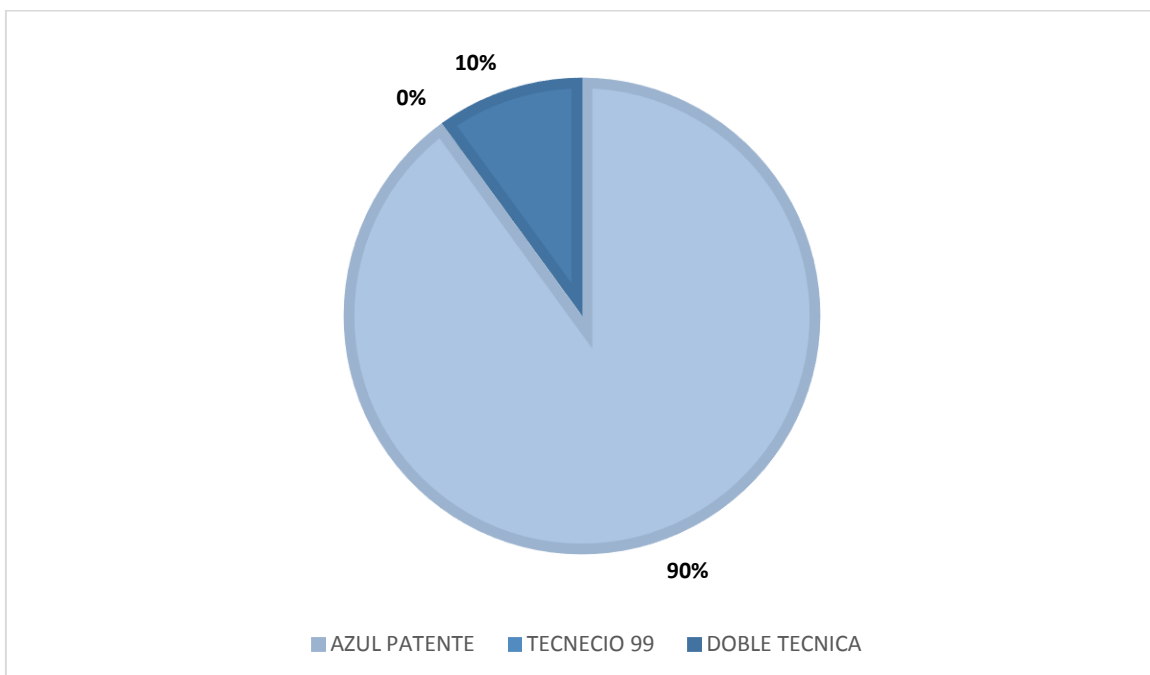
Grafica 6. TNM



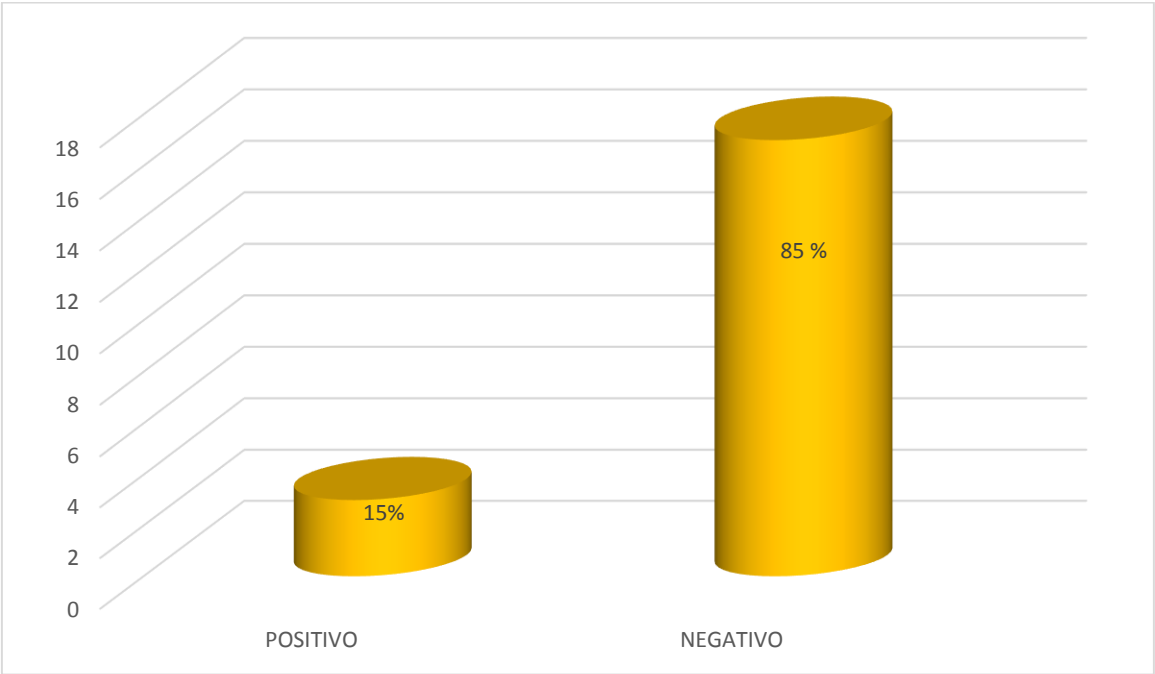
Grafica 7. Cirugía realizada



Grafica 8. Tipo de marcaje utilizado



Grafica 9. Resultados de BGC transoperatorio



Grafica 10. Resultados de BGC estudio definitivo

