



**HOSPITAL EDGARDO REBAGLIATI MARTINS**

**Concurso “Premio Kaelin”**

**Título: Utilidad de la biopsia de ganglio centinela con colorante vital e impronta intraoperatoria en mujeres con cáncer de mama del Hospital Edgardo Rebagliati Martins**

**Equipo investigador: Investigación Oncológica de Vanguardia (INNOVA)**

**Lima, 27 de abril del 2011**

**I. INDICE****Índice de contenido**

I.INDICE.....	2
II.INTRODUCCIÓN.....	7
III.RESUMEN.....	9
CAPITULO I.....	11
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	11
A)PROBLEMÁTICA.....	11
B)DELIMITACIÓN DE LA INVESTIGACIÓN.....	12
C)JUSTIFICACIÓN.....	12
D)LIMITACIONES.....	14
E)OBJETIVOS.....	15
Objetivo general.....	15
Objetivos específicos.....	15
CAPÍTULO II.....	17
FUNDAMENTACIÓN TEÓRICA.....	17
Mapeo linfático.....	21

Métodos para identificar el Ganglio Centinela.....	24
Método con Isosulfan.....	25
Linfocintigrafía.....	26
CAPITULO III.....	29
A)HIPÓTESIS Y VARIABLES.....	29
Variables de estudio.....	30
B)DIAGRAMA DE VARIABLES.....	31
C)DEFINICIÓN OPERACIONAL DE VARIABLES.....	32
D)INDICADORES DE LA VARIABLES .....	36
CAPITULO IV.....	38
A)METODOLOGÍA DE LA INVESTIGACIÓN.....	38
B)TIPO Y DISEÑO DE INVESTIGACIÓN.....	38
C)POBLACIÓN Y MUESTRA.....	39
Criterios de inclusión .....	39
Criterios de exclusión .....	40
D)MATERIALES Y MÉTODOS.....	40
E)TECNICAS APLICADAS EN LA RECOLECCIÓN DE INFORMACIÓN.....	42
Instrumentos de recolección de datos:.....	43
Procesamiento y pruebas de análisis estadísticas.....	43
Aspectos éticos.....	44

	4
Estrategia de medición.....	44
F)RESULTADOS.....	46
G)DISCUSIÓN DE RESULTADOS.....	52
C)CONCLUSIONES.....	58
H)RECOMENDACIONES.....	58
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	60
ANEXOS.....	66

## Índice de tablas

Tabla I: Población de estudio por grupo de edad.....	47
Tabla II: Distribución de la población de estado por estado de la enfermedad.	47
Tabla III: Distribución de la población según el tipo histológico.....	47
Tabla IV: Distribución de la población de estudio según la respuesta a impronta intraoperatoria.....	51
Tabla V: Distribución de la población según estado ganglionar por estudio patológico con parafina.....	51
Tabla VI: Indicadores de precisión de la impronta intraoperatoria.....	51
Tabla VII: Correlación del tipo de metástasis, con histología de tumor y tamaño tumoral en los 8 casos de falsos negativos .....	52
Tabla VIII: Comparación de resultados de la impronta intraoperatoria del ganglio centinela en cáncer de mama.....	55

## Índice de ilustraciones

Ilustración 1: Drenaje linfático de la mama en 3 niveles.....	22
Ilustración 2: Esquema infiltración con isosulfan peritumoral y visualización en azul del ganglio centinela. .....	24
Ilustración 3: Linfocintigrafía pre-operatoria. Visualiza y marca en piel el ganglio centinela.....	24
Ilustración 4: Contador de centelleo mínimo .....	27
Ilustración 5: Diagrama de variables por uso de colorante vital .....	31
Ilustración 6: Diagrama de variable por impronta intraoperatoria.....	32
Ilustración 7: Inyección de Isosulfan peritumoral.....	41
Ilustración 8: Identificación del ganglio centinela coloreado.....	42

## II. INTRODUCCIÓN

La extirpación de los ganglios axilares en pacientes con carcinoma infiltrante de mama es un procedimiento quirúrgico universalmente aceptado, dado que se considera que los ganglios linfáticos de la axila, constituyen un escalón en la progresión de la enfermedad. Es que la linfadenectomía, además de permitir la extirpación de toda la masa tumoral, es una maniobra de estadificación. Además, el compromiso axilar es uno de los factores pronósticos de mayor importancia en cáncer de mama, de aquí que la disección axilar sea parte del manejo quirúrgico estándar del cáncer de mama. Esta intervención tiene otras utilidades: controlar la enfermedad regional, y ayudar en la indicación y/o selección de terapias adyuvantes, locorregionales como la radioterapia y/o sistémicas como quimioterapia y hormonoterapia.

Sin embargo, la disección axilar no está exenta de complicaciones o secuelas, las mujeres sometidas a la disección axilar tradicional presentan al menos un problema en el brazo. Estos incluyen disminución de la movilidad, hiperestesia/disestesia permanentes, neuromas, seromas dolorosos; principalmente linfedema, daño neurológico al plexo braquial y alteración de la función del miembro superior.<sup>4,5</sup>

Por todo lo anterior, se ha investigado alternativas que permitan seleccionar adecuadamente aquellos pacientes que no se benefician de la disección axilar.

Uno de estos caminos ha sido el desarrollo de técnicas de estudio del ganglio centinela<sup>1</sup>.

La identificación y la biopsia del ganglio centinela es la innovación más importante de las 2 últimas década en el manejo quirúrgico del cáncer de mama. El principio es simple y se basa en que el ganglio centinela siendo el primer relevo ganglionar predice en forma segura cómo se encuentra el resto de ganglios axilares; si es negativo a metástasis, los ganglios posteriores no centinelas son negativos. Si no hay metástasis axilar, la linfadenectomía queda descartada; en caso que, el ganglio centinela sea positivo, existiría la posibilidad de que otros ganglios lo estén, por lo cual convendría la linfadenectomía axilar<sup>2,3,6,7</sup>.

El estudio del ganglio centinela puede ser por parafina, que implica la posibilidad de que si es positivo a metástasis una nueva intervención quirúrgica para realizar la disección axilar y la otra posibilidad de estudio del ganglio centinela es intraoperatoriamente, en el cual si es positivo a metástasis se realizará la disección axilar en el mismo acto quirúrgico.

Existen dos técnicas útiles para evaluar el ganglio centinela durante la cirugía, una de ellas es el examen de corte congelado del que se ha descrito una sensibilidad de 44-100% y especificidad cercana al 100%.<sup>6,8</sup> Sin embargo este método es lento, caro y destruye más tejido. El otro método es la impronta



citológica que es más simple, más barato, ocupa menos tiempo y se realiza con mayor facilidad y de la cual queremos conocer que tan confiable es en nuestro medio.

### **III. RESUMEN**

La identificación y estudio por anatomía patológica del ganglio centinela es aceptada como parte del manejo del cáncer de mama. La evaluación del ganglio centinela intraoperatoriamente es fundamental para decidir si se efectúa el vaciamiento axilar y evita una segunda intervención quirúrgica. Es aquí que la impronta citológica intraoperatoria adquiere un rol importante.

**OBJETIVO:** El objetivo del estudio es el determinar la utilidad de la biopsia de ganglio centinela con colorante vital seguida de impronta para definir intraoperatoriamente la linfadenectomía axilar en mujeres diagnosticadas de cáncer de mama con tumor de 3.5 cm o menos y axila clínicamente negativa en el Hospital Edgardo Rebagliati Martins.

**MÉTODO:** Se realizó una revisión tipo descriptivo, retrospectivo y transversal de 179 mujeres con cáncer de mama con ganglios clínicamente negativos operadas entre el 1º de Enero de 2005 al 31 de Julio de 2007 en el Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins, en quienes se indicó identificación y

biopsia del ganglio centinela con colorante vital seguida de evaluación citológica intraoperatoria la que se contrastó con la evaluación patológica para conocer la confiabilidad diagnóstica de la prueba.

**RESULTADOS:** La biopsia usando colorante vital identificó el ganglio centinela en 179 mujeres de un total de 185 (96.7%) con cáncer de mama con tumor primario menor de 3,5 cm y axila clínicamente negativa. La impronta citológica intraoperatoria del ganglio centinela identificado tuvo sensibilidad del 84%, especificidad del 98%, Valor Predictivo Positivo 95% y Valor Predictivo Negativo 93%. Los buenos resultados con ambas pruebas determinó en la muestra estudiada la prevención de la disección axilar en el 67% de los casos y un 91% de casos manejados acorde al estado ganglionar en un solo acto quirúrgico.

**CONCLUSIONES:** Los resultados muestran que la biopsia de ganglio centinela con colorante vital seguido de impronta citológica intraoperatoria puede ser útil en el manejo de cáncer de mama con tumor pequeño y axila negativa. Demostrado en la eficacia de la biopsia del ganglio centinela con colorante vital y la confiabilidad de la impronta citológica intraoperatoria.

**Palabras clave:** Identificación y biopsia de ganglio centinela, impronta citológica intraoperatoria.

## **CAPITULO I**

### **PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

#### **A) PROBLEMÁTICA**

La biopsia del ganglio centinela en cáncer de mama para decidir si con seguridad se puede evitar la linfadenectomía axilar, es un procedimiento de aceptación universal que individualiza el tratamiento del cáncer y mejora la calidad de vida de las pacientes sin amenazar el control de la enfermedad.

Con recursos que deben ser aprovechados razonablemente para brindar el máximo beneficio a la paciente con cáncer de mama, surge la interrogante acerca de la utilidad de la biopsia de ganglio centinela con colorante vital seguida de impronta intraoperatoria en nuestro medio. Para abordarla mejor se planteo las siguientes preguntas:

1. ¿Es la localización del ganglio centinela con el colorante vital (azul patente) un procedimiento eficaz en el Hospital Edgardo Rebagliati Martins?
2. ¿Es el estudio citológico del ganglio centinela en el intraoperatorio lo suficientemente preciso para ayudar a decidir correctamente entre realizar o

no la linfadenectomía axilar en el mismo acto quirúrgico? Evitando así cirugías innecesarias o reintervenciones para completar linfadenectomía según sea el estado ganglionar final (con parafina).

## **B) DELIMITACIÓN DE LA INVESTIGACIÓN**

Para aclarar estas preguntas se procedió a hacer un estudio de los casos diagnosticados con cáncer de mama con tumores mamarios de 3.5 cm o menos y axila negativa al examen físico sometidos a identificación de ganglio centinela usando el azul patente y estudio por impronta intraoperatorio en el hospital Edgardo Rebagliati Martins entre el 01 de Enero del 2005 al 31 de Julio del 2007.

## **C) JUSTIFICACIÓN**

Teniendo en cuenta que el uso de colorante vital y el estudio por impronta combinados tienen como ventajas menor costo, menos recursos humanos y materiales, y ahorro ahorro global de tiempo, cuando se lo compara con el uso de sustancias radiactivas para la identificación del ganglio centinela y la biopsia

por congelación para determinar el estado del ganglio, resulta importante conocer su confiabilidad y utilidad en nuestro medio.

A continuación las ventajas de la biopsia de ganglio centinela con colorante vital con respecto a la biopsia radioguiada:

- La biopsia del ganglio centinela con colorante vital no requiere procedimiento previo al acto quirúrgico; en cambio, en la biopsia radioguiada, la paciente debe ir el día previo, o el mismo día al servicio de Medicina Nuclear para la administración de la sustancia marcada y el mapeo linfático.
- La biopsia de ganglio centinela con colorante vital prescinde de personal entrenado, equipamiento sofisticado e insumos de manejo complejo que se necesita en medicina nuclear para la localización radioguiada en el pre e intraoperatorio.
- El cirujano correspondiente adecuadamente capacitado, una ampolla de colorante vital, jeringa, aguja y guantes, y 20 minutos adicionales previos al acto quirúrgico para inyectar el colorante y, aproximadamente, otro tanto de tiempo para la localización del ganglio centinela usando el colorante vital son suficientes.

Entre las ventajas de la impronta contra la biopsia por congelación tenemos:

- La impronta es más rápida.

- Para la impronta se reduce la cantidad de recurso humano e insumo con respecto a la biopsia de congelación.
- La biopsia de congelación requiere de equipamiento.
- El estudio por congelación del ganglio centinela, además, daña tejido que no podrá usarse para el diagnóstico definitivo por parafina.

#### **D) LIMITACIONES**

A pesar de tratarse de un estudio retrospectivo, más que limitaciones podemos citar las siguientes fortalezas del estudio: Se tuvo la autorización del Servicio de Oncología Ginecológica y Mamaria del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati, siendo este un servicio referencial a nivel nacional del cáncer de mama, donde esta patología representa el 50 por ciento del total de sus pacientes; se contó con los medios para garantizar la realización del presente estudio, con los cirujanos acreditados para dicho procedimiento; salas de operaciones totalmente equipadas para intervenciones quirúrgicas de alto nivel, y un Departamento de Anatomía Patológica con los insumos necesarios y Médicos Patólogos entrenados en el estudio por impronta del ganglio centinela, por lo tanto la factibilidad y viabilidad del presente estudio estuvo asegurada.

Adicionalmente, se tuvo acceso pleno a la información registrada en forma confiable para los datos que se requirieron para el estudio.

## **E) OBJETIVOS**

### **Objetivo general**

El objetivo del presente estudio es el siguiente:

- Evaluar la utilidad de la biopsia de ganglio centinela con colorante vital e impronta para definir intraoperatoriamente la linfadenectomía axilar en mujeres diagnosticadas de cáncer de mama con tumor de 3.5 cm o menos y axila clínicamente negativa en el Hospital Nacional “Edgardo Rebagliati Martins”.

### **Objetivos específicos.**

La evaluación de la utilidad se planteó en término de los siguientes objetivos:

- Determinar la proporción de identificación del ganglio centinela usando colorante vital.

- Determinar la sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y valor predictivo negativo de la impronta para diagnosticar el estado del ganglio centinela.
- Determinar si la edad de la paciente, el tipo histológico y el tamaño del tumor influyó en la falla al diagnóstico intraoperatorio del estado del ganglio centinela con impronta.



## **CAPÍTULO II**

### **FUNDAMENTACIÓN TEÓRICA**

La extirpación de los ganglios axilares en pacientes con carcinoma infiltrante de mama, es un procedimiento quirúrgico universalmente aceptado, dado que se considera que los ganglios linfáticos de la axila, constituyen un escalón en la progresión de la enfermedad. La linfadenectomía, además de la extirpación de toda la masa tumoral, representa asimismo una maniobra de estadificación de la misma.

Como resultado de los programas de “screening”, y de la educación a la población enfatizando la importancia del diagnóstico precoz, se ha observado un importante incremento de pacientes con cáncer de mama diagnosticados con tumores pequeños y con axila clínicamente negativa. El examen clínico para evaluar el estado ganglionar presenta resultados inaceptables entre el 22% al 45% de falsos negativos y entre el 11% al 33% de falsos positivos. Similares resultados se obtienen con el procedimiento llamado “samplig axilar”, que consiste en el estudio de nódulos linfáticos del nivel I de Berg. Dos estudios prospectivos de “samplig” seguido de disección axilar

demonstraron que no se hizo el diagnóstico en el 24% de las pacientes con ganglios positivos.<sup>9,10</sup>

Se sabe que el riesgo de tener los nódulos linfáticos histológicamente comprometidos aumenta a medida que el tumor primario es más grande. En carcinomas infiltrantes de 5 mm. tienen, al momento del diagnóstico alrededor del 20% de ganglios positivos.<sup>11,12</sup>

El compromiso axilar es uno de los factores pronósticos de mayor importancia en cáncer de mama, de aquí que la disección axilar sea parte del tratamiento estándar en el manejo quirúrgico del cáncer de mama. Esta intervención tiene, además, varios objetivos adicionales: control regional de la enfermedad, e indicar y/o seleccionar terapias adyuvantes, locorregionales como la Radioterapia y sistémicas como son la quimioterapia y hormonoterapia. El estado de los ganglios axilares, como antecedente para la planificación en el tratamiento del cáncer de mama invasor, y como factor predictivo de metástasis a distancia, no ha podido ser reemplazado por el tamaño del tumor, grado histológico, citometría de flujo, receptores de estrógeno, cerbB2, etc. Sin embargo, la disección axilar no está exenta de complicaciones o secuelas. Se ha comunicado que el 82% de las mujeres sometidas a la disección axilar tradicional, presentan al menos un problema en el brazo. Estos incluyen

linfedema, disminución de la movilidad, hiperestesia/disestesia permanentes, neuromas y seromas dolorosos.

El linfedema se desarrolla en el 3 al 12% de las pacientes que se le practicaron disección axilar de los niveles I y II de Berg.<sup>13</sup> Werner et al, comunican a 5 años un 16% de linfedema en 282 pacientes tratadas en el Memorial Sloan-Kettering Cancer Center con tratamiento conservador<sup>14</sup>.

Otras complicaciones descritas incluyen dolor persistente en el 22%; restricción de la movilidad del hombro en el 17% de las pacientes, y en un 15% revela que las secuelas de la disección axilar más la radioterapia le interfiere en su actividad diaria.<sup>15</sup>

Por otra parte, la disección axilar requiere anestesia general, días de hospitalización, lo que la hace de un alto costo y no beneficia al 70% u 80% de las pacientes portadoras de cánceres pequeños que tienen axila histológicamente negativa y además les agrega una morbilidad innecesaria.<sup>9</sup>

Por todo lo anterior, se han investigado alternativas que permitan seleccionar adecuadamente aquellos pacientes que se beneficien de la disección axilar con la menor morbilidad posible. Uno de estos caminos ha sido el desarrollo de una técnica que permita identificar histológicamente los ganglios linfáticos positivos y negativos en las pacientes, en las cuales la palpación axilar es negativa.

El desarrollo de la técnica de la identificación, extirpación y biopsia del ganglio centinela (GC), ha sido descrita para pacientes con melanoma<sup>16</sup> ofrece una racional alternativa a la disección axilar de rutina en el cáncer infiltrante de mama con axila clínicamente negativa.

Se define como "Ganglio Centinela", el primer ganglio linfático regional que recibe la linfa de la zona donde asienta el tumor primario. Con el fin de aumentar la precisión en la localización de este ganglio, se comenzó a utilizar métodos de tinción mediante colorantes que se eliminan por vía linfática. Morton y col. fueron los primeros en utilizar esta técnica para el estudio de la diseminación linfática en pacientes con melanoma. Con posterioridad, Alex y Krag, introdujeron la localización del ganglio centinela inoculando radioisótopos, inmediatamente antes de la intervención, en las proximidades del tumor y utilizando, intraoperatoriamente, una sonda de detección de rayos gamma.

Los resultados obtenidos con esta técnica, y la posibilidad de evitar la morbilidad asociada a linfadenectomía en pacientes con carcinoma mamario, constituyeron el motor del estudio sobre la linfadenectomía axilar limitada, en pacientes con carcinoma de mama y axila clínicamente negativa.

En 1993, Krag y col presentaron el primer estudio del ganglio centinela axilar, utilizando radiocoloides. Posteriormente Giuliano y col. publican sus resultados

utilizando colorantes, y en 1996 Albertini y col. comunican el primer trabajo de linfadenectomía axilar combinando los dos métodos de localización, consiguiendo de esta forma una mejoría de los resultados.

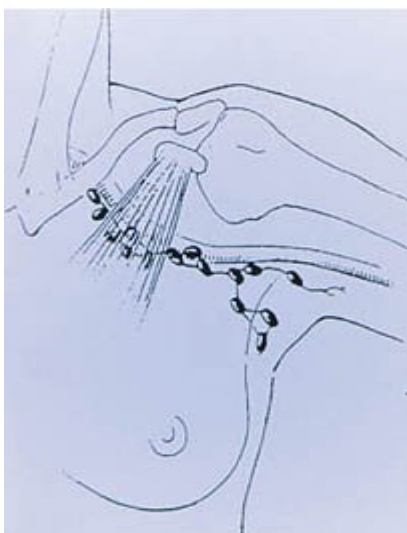
### **Mapeo linfático**

El mapeo linfático aplicado a la mama se basa en el concepto que finitas regiones del parénquima mamario tienen un específico patrón de drenaje linfático.

El ganglio centinela (GC) se define como el primer nódulo linfático que recibe el drenaje del tumor primario, y se puede usar para predecir la presencia o ausencia de metástasis en los nódulos linfáticos axilares restantes.<sup>16</sup>

En teoría, el mapeo linfático y el estudio histológico minucioso del ganglio centinela, ofrecen una alternativa selectiva a la disección axilar, y sólo si el GC es positivo, se practica ésta para determinar la presencia o ausencia de nódulos linfáticos metastásicos adicionales al GC, y así planificar la intensidad y duración de las terapias adyuvantes. De esta forma las pacientes con GC negativo no asumirán la morbilidad y costo de una cirugía innecesaria.

El estudio exhaustivo histopatológico del GC, permite aumentar el hallazgo de metástasis<sup>17</sup> entre un 7% y 33% mediante cortes seriados y aplicando técnicas de inmunohistoquímica en pacientes con ganglios negativos al estudio rutinario con hematoxilina-eosina (HE). Aún no es clara la implicancia de tener metástasis demostradas sólo por inmunohistoquímica.



*Ilustración 1: Drenaje linfático de la mama en 3 niveles.*

El significado pronóstico de las metástasis axilares ha sido un tema controvertido. Un estudio retrospectivo de 31 series publicadas concluye que las pacientes con micrometástasis tienen una peor sobrevida que las pacientes con ganglios histológicamente negativos.<sup>18</sup>

En el estudio del GC, es fundamental la precisión tanto en la identificación como en el estudio histológico de éste. Además, requiere de un período de aprendizaje del cirujano en la técnica de ubicación y del patólogo en la interpretación histopatológica del GC.

Resumiendo, podemos decir que la necesidad de un estudio ganglionar selectivo se basa en los siguientes hechos:

- La baja incidencia de metástasis axilares en tumores pequeños.
- El tratamiento conservador podría hacerse en forma ambulatoria.
- La posibilidad de disminuir la posibilidad asociada a la disección axilar.



Ilustración 2: Esquema infiltración con isosulfan peritumoral y visualización en azul del ganglio centinela.

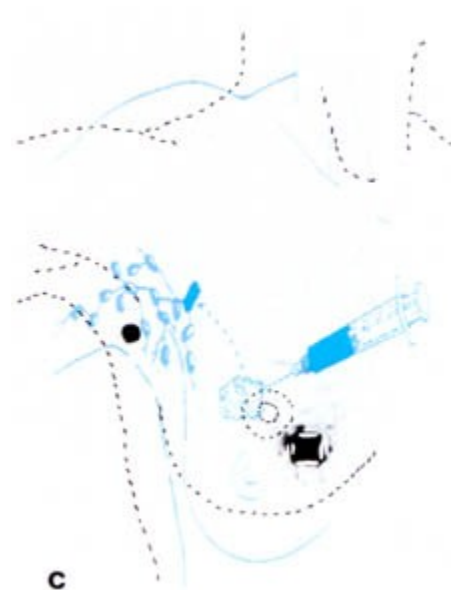


Ilustración 3: Linfocintigrafía preoperatoria. Visualiza y marca en piel el ganglio centinela.

### Métodos para identificar el Ganglio Centinela

Se han utilizado dos técnicas para localizar el GC que pueden ser aplicadas en forma individual o en conjunto, éstas son: colorante azul (Isosulfan) y la linfocintigrafía con Tc99m.



## **Método con Isosulfan**

El GC puede ser identificado por colorante azul como el Isosulfan al 1% inyectado alrededor del tumor. El isosulfan es captado por los conductos linfáticos aferentes y el primer nódulo linfático que se tiñe de azul es el GC (Figura 2). Esta técnica fue establecida para los melanomas cutáneos, inyectando isosulfan intradérmico alrededor del sitio del melanoma.<sup>16</sup>

Esta técnica ha demostrado con precisión la presencia o ausencia de enfermedad en los nódulos linfáticos regionales en pacientes con melanoma cutáneo,<sup>16, 19</sup> siendo actualmente aplicada para pacientes con cáncer de mama. Se ha logrado determinar que con 5 ml de isosulfan al 1% inyectado en el parénquima mamario que rodea al sitio de la tumorectomía y con un tiempo de espera de 7 a 10 minutos es suficiente para lograr la tinción del GC.<sup>20</sup> Esta técnica es fácil de aplicar en pacientes con tumores palpables en quienes el colorante se inyecta en el mismo acto operatorio en que es extirpado el tumor primario.

Cuando se trata de tumores no palpables y que son detectados sólo por la mamografía o ecografía se requiere una integración de radiólogo y cirujano para obtener buenos resultados.

## Linfocintigrafía

La técnica consiste en inyectar cuatro horas antes de la cirugía Tc99m Dextran, 150-200 uCi, en un volumen de 0,2 ml en cuatro puntos alrededor del tumor palpable es decir hacia cefálica, caudal, medial y lateral (Figura 3). En el caso de tumores no palpables, se utiliza la aguja de localización como guía. La técnica de inyección consiste en el uso de una jeringa de tuberculina con aguja fina 25 G o trocar desechable de 25 G x 3,5 para punción epidural en caso de lesiones profundas. Se elimina el contenido de la jeringa con una burbuja de aire a continuación del radiofármaco. Posterior a la inyección, se obtienen imágenes seriadas de 15 seg/imagen en gamma cámara de la región mamaria, supraclavicular, esternal y axilar durante 30 minutos con el fin de visualizar flujo por linfáticos y así poder localizar el GC. Si al término de ese período no se demuestra el GC se repetirá otra serie igual.

Una vez definido el o los ganglios centinelas, en caso de vías de drenaje a grupos ganglionares diferentes; se toman imágenes estáticas de 5 minutos cada una en proyección anterior, oblicua y/o laterales para definir la ubicación y profundidad del GC, el que se marca en la piel con el paciente en la posición que tendrá en la mesa de operación. Durante la operación, el GC se ubica

usando un contador de centelleo manual (probe) marcando el “punto caliente” y se procede a extirparlo (Figura 4).



Ilustración 4: Contador de centelleo mínimo

El método óptimo reproducible respecto del fármaco usado (preparación de coloide), volumen, actividad de la inyección, tiempo y método de imágenes todavía no ha sido determinado <sup>21</sup>.

La dosis de radiación absorbida por la paciente, el equipo quirúrgico y el anátomo-patólogo es muy baja, y está dentro de los límites de dosis recomendados para la población en general, de acuerdo a la comisión Internacional de Recomendaciones de Protección Radiológica. (ICRP) <sup>22</sup>

La identificación del o los GC se facilita cuando se utiliza, además de la linfocintigrafía, la inyección de isosulfan. Si bien, el mayor drenaje linfático del parénquima mamario es hacia la axila, también puede ser en menor porcentaje hacia la cadena mamaria interna, supraclavicular o cualquier combinación de éstas. La detección con linfocintigrafía permite ubicar y extirpar el GC mediante incisiones pequeñas en cualquiera ubicación, incluyendo los localizados en la mamaria interna.

## **CAPITULO III**

### **A) HIPÓTESIS Y VARIABLES**

La utilidad de la biopsia de ganglio centinela con colorante vital seguida de impronta intraoperatorio puede evaluarse en términos de la eficacia del colorante vital para localizar el ganglio centinela y la confiabilidad de la impronta para determinar el estado ganglionar. En este sentido se plantean las siguientes hipótesis:

1. El uso de colorante vital en la biopsia de ganglio centinela permite su identificación en más del 90% de casos de cáncer de mama con tumor primario  $\leq 3,5$  cm y axila negativa al examen físico en el Hospital Edgardo Rebagliati Martins.
2. El estudio de impronta intraoperatorio es un procedimiento confiable en la determinación del estado ganglionar con una sensibilidad  $\geq 80\%$ , una especificidad  $\geq 95\%$ , un valor predictivo positivo (VPP)  $\geq 95\%$  y un valor predictivo negativo (VPN)  $\geq 90\%$ .

## **Variables de estudio**

En el estudio considera principales a las siguientes variables

- Proporción de ganglio centinela identificado con colorante vital
- Sensibilidad de la impronta
- Especificidad de la impronta
- Valor predictivo positivo de la impronta
- Valor predictivo negativo de la impronta

Adicionalmente, en la evaluación completa del estudio se consideran estas otras variables:

- Verdaderos positivos
- Verdaderos negativos
- Falsos positivos
- Falsos negativos
- Tipo histológico del tumor
- Tamaño del tumor
- Edad de la paciente
- Proporción de disecciones axilares prevenidas

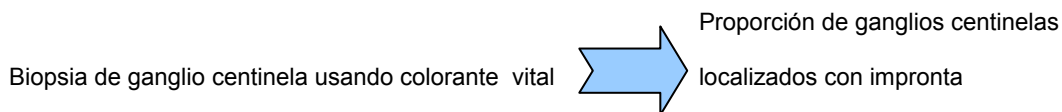
- Proporción de casos manejados adecuadamente según estado ganglionar en un solo acto quirúrgico.
- Proporción de casos manejados adecuadamente según estado ganglionar en uno ó 2 actos quirúrgicos.
- Proporción de casos no manejados según estado ganglionar.
- Proporción de casos manejados adecuadamente.

## **B) DIAGRAMA DE VARIABLES**

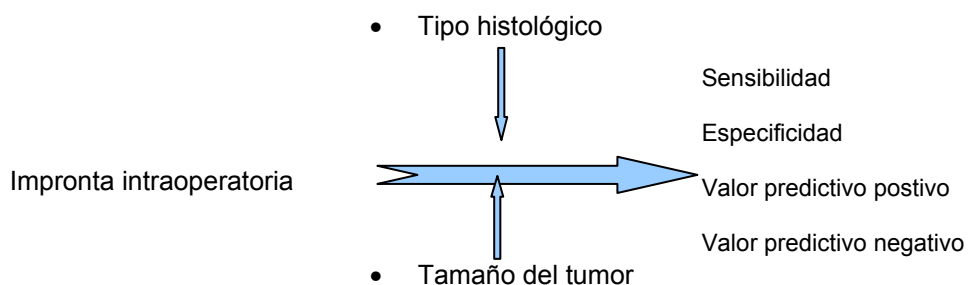
En las ilustraciones indicadas a continuación puede encontrar los diagramas de variables:

1. Diagrama de variables para uso de colorante vital (Ver Ilustración 5 )
2. Diagrama de variables para uso de impronta intraperatoria (Ver Ilustración 6)

*Ilustración 5: Diagrama de variables por uso de colorante vital*



*Ilustración 6: Diagrama de variable por impronta intraoperatoria*



### C) DEFINICIÓN OPERACIONAL DE VARIABLES

A continuación las definiciones operacionales del estudio:

1. **Proporción de ganglio centinela identificado con colorante vital.**

Cantidad de mujeres con cáncer de mama cuyo ganglio centinela es identificado con colorante vital con respecto al total de pacientes estudiados.

2. **Sensibilidad de la impronta.** Cantidad de casos de cáncer de mama

con axila comprometida por parafina con impronta positiva, respecto al total de mujeres con ganglio centinela identificado en quienes se corroboró compromiso tumoral por parafina.



3. **Especificidad de la impronta.** Cantidad de casos de cáncer de mama con axilar no comprometida según parafina que tienen prueba de impronta negativa con respecto al total de mujeres con ganglio centinela identificado sin compromiso tumoral según estudio de parafina.
4. **Valor predictivo positivo (VPP).** Cantidad de casos de cáncer de mama con impronta positiva que tienen compromiso axilar definido por el estudio de parafina con respecto al total de casos con ganglio centinela identificado e impronta positiva.
5. **Valor predictivo negativo (VPN).** Cantidad de casos de cáncer de mama con impronta negativa que no tienen compromiso axilar definido por el estudio de parafina con respecto al total de casos con ganglio centinela identificado e impronta negativa.
6. **Verdaderos positivos (VP).** Cantidad de casos de cáncer de mama con ganglio centinela identificado e impronta positiva que tienen compromiso axilar definido por el estudio de parafina.
7. **Verdaderos negativos (VN).** Cantidad de casos de cáncer de mama estudiados con ganglio centinela identificado e impronta negativa que no tienen compromiso axilar definido por el estudio de parafina.

8. **Falsos positivos (FP).** Cantidad de casos de cáncer de mama estudiados con ganglio centinela identificado e impronta positiva que no tienen compromiso axilar definido por el estudio de parafina.
9. **Falso Negativos (FN).** Cantidad de casos de cáncer de mama estudiados con ganglio centinela identificado e impronta negativa que tienen compromiso axilar definido por el estudio de parafina.
10. **Tipo histológico del tumor.** Tipo general de tumor (carcinoma ductal, carcinoma lobulillar, otro tipo cáncer de mama) descrito en el informe de patología.
11. **Tamaño del tumor.** Tamaño del tumor primario (en la mama) según evaluación clínica preoperatoria descrita en historia clínica.
12. **Edad de la paciente.** Edad de la paciente al momento de realizarse el estudio registro preoperatorio en la historia clínica.
13. **Proporción de disecciones axilares prevenidas.** Proporción de casos en quienes no se practicó la disección axilar debido a que el resultado de impronta del ganglio axilar identificado fue negativo y posteriormente se corroboró por parafina que no tenían compromiso axilar (verdaderos negativos) con respecto al total de pacientes estudiados.
14. **Proporción de casos manejados adecuadamente según estado ganglionar en un solo acto quirúrgico.** Proporción de casos que

recibieron manejo quirúrgico adecuado al estado ganglionar (si no tuvieron compromiso axilar según estudio de parafina del ganglio centinela identificado, no se les practicó linfadenectomía axilar; en cambio, si tuvieron compromiso axilar por parafina en ganglio centinela o linfadenectomía axilar fueron sometidos a la linfadenectomía) en un solo acto quirúrgico, respecto al total de casos estudiados.

**15. Proporción de casos manejados adecuadamente según estado**

**ganglionar.** Proporción de casos que recibieron manejo quirúrgico adecuado al estado ganglionar (si no tuvieron compromiso axilar según estudio de parafina del ganglio centinela identificado, no se les practicó linfadenectomía axilar; en cambio, si tuvieron compromiso axilar por parafina en ganglio centinela o linfadenectomía axilar fueron sometidos a la linfadenectomía) en uno o más actos quirúrgicos, respecto al total de casos estudiados.

**16. Proporción de casos no manejados según estado ganglionar.**

Proporción de casos no manejados según el estado ganglionar respecto a todos los casos estudiados.

**17. Proporción de casos manejados adecuadamente.**

Proporción de casos manejados adecuadamente sea según estado ganglionar o mediante linfadenectomía

## **D) INDICADORES DE LA VARIABLES**

1. Porcentaje de ganglio centinela identificado con colorante vital
2. Sensibilidad de la impronta
3. Especificidad de la impronta
4. Valor predictivo positivo de la impronta
5. Valor predictivo negativo de la impronta
6. Verdaderos positivos
7. Verdaderos negativos
8. Falsos positivos
9. Falsos negativos
10. Tipo histológico general del tumor
11. Tamaño del tumor primario valorado clínicamente en centímetros
12. Edad de la paciente al momento de la evaluación preoperatoria
13. Porcentaje de disecciones axilares prevenidas
14. Porcentaje de casos manejados adecuadamente según estado ganglionar en un solo acto quirúrgico.

15. Porcentaje de casos manejados adecuadamente según estado ganglionar en uno ó 2 actos quirúrgicos.

16. Porcentaje de casos no manejados según estado ganglionar.

Proporción de casos manejados adecuadamente.

## **CAPITULO IV**

### **A) METODOLOGÍA DE LA INVESTIGACIÓN**

El estudio se realizó entre el mes de setiembre del 2010 hasta el mes de abril del 2011:

- Preparación y Diseño de la investigación: setiembre y octubre 2010
- Recolección de datos de historias clínicas: desde noviembre 2010 a marzo del 2011.
- Procesamiento y pruebas analíticas: marzo de 2011
- Preparación del informe final: abril 2011

Los títulos a continuación describen la metodología usada para el estudio,

### **B) TIPO Y DISEÑO DE INVESTIGACIÓN**

El estudio es de tipo descriptivo retrospectivo y transversal y tiene un enfoque cuantitativo.

## **C) POBLACIÓN Y MUESTRA**

La población de estudio corresponde a la de pacientes con el diagnóstico de cáncer de mama y axila clínicamente negativa del Servicio de Oncología Ginecológica y Mamaria del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins que acudieron desde el 01 de Enero del 2005 al 31 de Julio del 2007.

Se tomó como muestra de estudio a toda paciente de la población referida que cumplía con los criterios de inclusión.

### **Criterios de inclusión**

- Pacientes de cualquier edad.
- Diagnóstico establecido de carcinoma mamario infiltrante mediante biopsia.
- Cáncer de mama "*in situ*" de variedad comedociana, en los que exista sospecha de microinvasión, y en los mayores de 2,5 cms. de tamaño.
- Tamaño tumoral igual o inferior a 3.5 cms.
- Pacientes con axila clínicamente negativa a metástasis.

## **Criterios de exclusión**

- Pacientes con ganglios axilares o supraclaviculares palpables.
- Pacientes embarazadas (se desconoce el efecto que el colorante pueden producir sobre el embrión).

## **D) MATERIALES Y MÉTODOS**

Para la localización, extirpación y análisis histológico del ganglio centinela, se precisa de técnicas y estrategias que serán utilizados en las siguientes etapas, necesarias para el método del ganglio centinela.



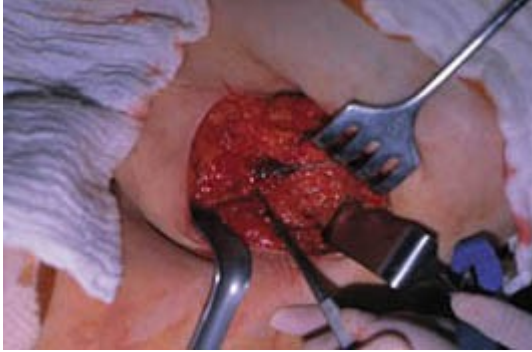


*Ilustración 7: Inyección de Isosulfan peritumoral*

### **Técnica quirúrgica**

Se utilizó el método del Isosulfan, una vez extirpado el tumor primario y la biopsia por congelación informó que se trata de un cáncer infiltrante, se inyectó 5 ml de isosulfan al 1% en el tejido glandular vecino a la cavidad de la tumorectomía y se esperó de 3 a 10 minutos antes de hacer la incisión en la piel a nivel del límite inferior del vello axilar. Se identificó el conducto linfático teñido y se disecciona cuidadosamente siguiéndolo hacia proximal y distal hasta identificar el primer nódulo linfático teñido (ver Ilustración 7 e Ilustración 8), el cual se extirpa para estudio histológico

El tratar de identificar el GC directamente sin disecar el conducto



*Ilustración 8: Identificación del ganglio centinela coloreado*

linfático es difícil y no se recomienda cuando se usa solo isosulfan; solo en el caso del uso de radioisótopos

## **E) TÉCNICAS APLICADAS EN LA RECOLECCIÓN DE INFORMACIÓN**

Para realizar la captura de datos, a partir de las historias clínicas, utilizamos una ficha de recolección de datos en el que incluimos todos los datos que pueden resultar de interés para ser posteriormente analizados.

Entre estos datos incluimos: los datos de filiación, datos y antecedentes personales y familiares de interés, historia clínica y exploración indicando la localización anatómica de la lesión, estudio preoperatorio, datos relacionados con la intervención reflejando el número de ganglios centinela extirpados y, por último, el estudio anatomopatológico reflejando el tipo de lesión tumoral, los marcadores tumorales, y el resultado del estudio del ganglio centinela y del resto de ganglios de la linfadenectomía axilar.

### **Instrumentos de recolección de datos:**

- Historia clínica
- Ficha de recolección de datos

### **Procesamiento y pruebas de análisis estadísticas**

La recolección de datos de cada caso, se realizó en una ficha correspondiente, luego se procederá a la revisión de los mismos. Estos datos revisados, serán vertidos en tablas previamente elaboradas en una base de datos Microsoft Excel, de las cuales se podrán obtener tablas y gráficos que expresen valores absolutos o relativos.

La información obtenida, una vez revisada, clasificada, ordenada, tabulada y presentada mediante tablas o gráficos, permitió evaluar mejor las variables.

## **Aspectos éticos**

La presentación de los casos de este estudio, será en forma anónima, respetándose la privacidad del paciente, de acuerdo con los códigos internacionales de investigación biomédica en seres humanos. Se respeta las normas administrativas emanadas por la oficina de Capacitación, Docencia e Investigación del HNERM para estudios de investigación.

## **Estrategia de medición**

La evaluación con la impronta citológica del ganglio centinela, durante la intervención quirúrgica, es muy importante, porque es indispensable para tomar la decisión de realizar o no la disección axilar.

Es opinión generalizada, cuando un ganglio centinela resulta con metástasis en el reporte histopatológico definitivo; la conducta debe ser completar la disección axilar aunque éstas sean micrometástasis.

Los casos reportados negativos durante la intervención quirúrgica, y positiva posteriormente, equivalen a una segunda operación, que incrementa los costos del tratamiento y provocan ansiedad en las pacientes.

La evaluación del ganglio centinela con impronta intraoperatoria, por ser menos cara, más rápida y con índices de seguridad adecuados la hace una técnica ideal de uso en nuestro medio donde los costos deben cuidarse, sin embargo para hacerla parte de la práctica cotidiana debemos demostrar su confiabilidad como prueba diagnóstica para validarla.

Para su validación, es necesario comparar los resultados de la impronta transoperatoria con los resultados definitivos mediante el estudio por parafina e informados por su sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y valor predictivo negativo.

Estos hallazgos, confirmaran que la impronta intraoperatoria es un método adecuado como prueba diagnóstica del estado del ganglio centinela, que permite, con gran seguridad, decidir realizar o no la disección ganglionar axilar con un número mínimo de reoperaciones.

## **F) RESULTADOS**

Se revisaron 185 casos de mujeres con cáncer de mama, EC 0 (3 casos), EC I (103 casos), EC IIA (73 casos). Se identificó el ganglio centinela, en 179 de las 185 pacientes (índice de éxito de 96.7%) y sobre este último número de casos se practicó la impronta intraoperatoria.

La mayoría de pacientes (64.2 %), se encontró con edad mayor de 50 años (ver Tabla I: Población de estudio por grupo de edad.). El 57.54 % de pacientes se encontró un estadio clínico I.(ver Tabla II: Distribución de la población de estado por estado de la enfermedad ). El tipo histológico ductal fue la mayoría, con el 74.86 %, que es la forma habitual de presentación del cáncer de mama.(ver Tabla III: Distribución de la población según el tipo histológico).

El mayor porcentaje de ganglios (69.27 %) ha tenido resultado negativo en la impronta. (ver Tabla IV: Distribución de la población de estudio según la

*Tabla I: Población de estudio por grupo de edad.*

<b>Años</b>	<b>Nº</b>	<b>Porcentaje (%)</b>
≤ 30	5	2,8
31-40	13	7,3
41-50	46	25,7
51-60	35	19,5
≥61	80	44,7
Total	179	100

*Tabla II: Distribución de la población de estado por estado de la enfermedad*

<b>Estado Clínico</b>	<b>Nº</b>	<b>Porcentaje (%)</b>
Tis	3	1,67
I	103	57,54
II	73	40,78
Total	179	100

*Tabla III: Distribución de la población según el tipo histológico*

<b>Histología</b>	<b>Nº</b>	<b>Porcentaje (%)</b>
Ductal infiltrante	134	74,86
Lobulillar infiltrante	12	6,7
Otros	32	17,87
Total	179	100

respuesta a impronta intraoperatoria), valor muy cercano al estado ganglionar definitivo diagnosticado por parafina: 70.4 %. Solo en el 25.12% (45/179) el resultado de la impronta fue positivo (falsos más verdaderos positivos), valor también muy parecido al estado ganglionar determinado por parafina: 29,6% (ver Tabla V: Distribución de la población según estado ganglionar por estudio patológico con parafina.)

En los resultados de la impronta intraoperatoria, hubo 45 casos de verdaderos positivos, 124 casos de verdaderos negativos, 2 casos falsos positivos (1.1 %) y 8 casos de falsos negativos (4.4 %) (ver Tabla IV: Distribución de la población de estudio según la respuesta a impronta intraoperatoria).

Estos valores determinan una sensibilidad de 84%, especificidad de 98%, valor predictivo positivo (VPP) de 95% y valor predictivo negativo (VPN) de 93% (ver Tabla VI: Indicadores de precisión de la impronta intraoperatoria).

Con respecto a los 2 casos falsos positivos, se realizó una segunda revisión por patología, y se observó la falla radicó en que grupos de macrófagos fueron interpretados como células neoplásicas.

En relación a los ganglios centinelas falsos negativos, aunque representan una cantidad pequeña para concluir no se observó ninguna correlación con la falla en el diagnóstico intraoperatorio, ni por el tipo histológico, por el tamaño de la metástasis o ni etapa clínica.



Es importante señalar que 4 de los 8 ganglios centinelas falsos negativos tuvieron micrometástasis y la otra mitad macrometástasis. En el grupo de ganglios centinelas con macrometástasis, 3 midieron menos de 4 mm, y uno más de 5 mm, el carcinoma lobulillar. Los otros ganglios centinelas con micrometástasis, 3 fueron del tipo ductal y uno del tipo lobulillar.

Una observación interesante, aunque no concluyente por el escaso número de casos, es que los ganglios centinela con macrometástasis estuvieron asociados a ganglios no centinelas comprometidos en la disección axilar. En el grupo de micrometástasis solo el del tipo histológico lobulillar, presentó ganglios no centinela comprometidos (Tabla VII: Correlación del tipo de metástasis, con histología de tumor y tamaño tumoral en los 8 casos de falsos negativos ).

Los buenos resultados en la capacidad del método de la biopsia de ganglio centinela con colorante vital (96,7% de localización) combinadas con la confiabilidad de la impronta intraoperatorio (sensibilidad de 84% y especificidad de 98%) en los pacientes estudiados del Hospital Edgardo Rebagliati Martins permitieron los siguiente en el grupo de estudio:

1. Una proporción de 67% de disecciones axilares prevenidas (124 verdaderos negativos/ 185 casos estudiados)

2. Un 91% de casos manejados adecuadamente según estado ganglionar en un solo acto quirúrgico (124 verdaderos + 45 verdaderos positivos/ 185 casos estudiados)
3. Un 96% de casos manejados adecuadamente según estado ganglionar en uno o 2 actos quirúrgicos(124 verdaderos negativos + 45 verdaderos positivos + 8 falsos negativos operados en segundo acto quirúrgico / 185 casos estudiados)
4. Solo un 4% de casos no manejados según su estado ganglionar (6 ganglios centinelas no identificados + 2 falsos positivos / 185 casos estudiados) y que fueron a linfadenectomía axilar según manejo convencional.
5. El 100% de casos manejados adecuadamente.

*Tabla IV: Distribución de la población de estudio según la respuesta a impronta intraoperatoria*

<b>Resultado</b>	<b>No</b>	<b>Porcentaje%</b>
Falsos negativos	8	4,4
Falsos positivos	2	1,1
Verdaderos negativos	124	69,27
Verdaderos positivos	45	25,3
Total	179	100

*Tabla V: Distribución de la población según estado ganglionar por estudio patológico con parafina.*

<b>Estado ganglionar</b>	<b>Nº</b>	<b>Porcentaje(%)</b>
No metástasis	126	70,4
Metástasis	53	29,6
Total	179	100

*Tabla VI: Indicadores de precisión de la impronta intraoperatoria*

<b>Indicador de precisión</b>	<b>Valor(%)</b>
Sensibilidad (S)	84
Especificidad (E)	98
Valor predictivo positivo (VPP)	95
Valor predictivo negativo (VPN)	93

*Tabla VII: Correlación del tipo de metástasis, con histología de tumor y tamaño tumoral en los 8 casos de falsos negativos*

Histología	Tamaño (en mm)	Ganglio centinela con metástasis		Ganglios axilares No centinelas
		Micro	Macro	
Ductal	1,5	+	-	-
Ductal	1,7	+	-	-
Ductal	2	+	-	-
Lobulillar	1,8	+	-	+
Ductal	2,8	-	+	+
Ductal	3	-	+	+
Ductal	4	-	+	+
Lobulillar	>5	-	+	+

## **G) DISCUSIÓN DE RESULTADOS**

El estudio histológico del ganglio centinela, se realizaba inicialmente de forma diferida, pero la progresiva estandarización de la técnica y la nuevas formas de diagnóstico, permiten que los Hospitales realicen de forma sistemática el

estudio intraoperatorio del mismo, siendo el estudio con improntas citológicas uno de los más prometedores. La sensibilidad de la citología varía entre 33 y 86 %, con un valor predictivo negativo, entre 77 % y 93 %. La especificidad y valor predictivo positivo son, en promedio, del 95 %.<sup>23</sup>

A pesar de la variación del método empleado, el más utilizado en la actualidad, es el estudio citológico por impronta de la superficie de las secciones macroscópicas del ganglio con tinción rápida diffquick y si se prefiere además con hematoxilina-eosina, en el presente trabajo se realizó con hematoxilina-eosina.

En el presente estudio, se identificó el ganglio centinela, utilizando solo el colorante azul patente, en 179 de las 185 pacientes (índice de eficacia del 96 %); la literatura mundial refiere un promedio de identificación del ganglio centinela por encima del 90 %, como el 91 % que menciona Gallegos<sup>24</sup>, o el 94 % que reporta Scholz<sup>25</sup>, Loza<sup>26</sup> informa un porcentaje de identificación del 98,2% y 93 % Miramón.<sup>27</sup>

El tipo de tumor predominante, fue el carcinoma ductal infiltrante, en el 75 %, siendo este tipo histológico el más frecuente del cáncer de mama.

El reporte histopatológico definitivo del ganglio centinela, fue positivo en 29.6% y negativo en 70.4 %. En el informe intraoperatorio, encontramos 25.2 % de verdaderos positivos, 69.3 % de verdaderos negativos, 2 casos falsos

positivos (1.1 %) y 8 casos falsos negativos (4.4 %), que coincide con lo informado por la literatura.<sup>28</sup>

Estos datos nos dan una sensibilidad de la prueba del 84%, una especificidad de 98%, un valor predictivo positivo de 95% y un valor predictivo negativo de 93%.

El promedio, en la literatura mundial, de falsos negativos, es del 5 %, la literatura revisada informa un 6,7 %<sup>29</sup> y 4 %<sup>8</sup>, nosotros tenemos 4.4 %.

Gallegos<sup>10</sup> informa, en su estudio, una sensibilidad del 83%; el valor predictivo positivo de 100%, el valor predictivo negativo de 93.3%, Hernández.<sup>28</sup> reporta sensibilidad de la prueba de 79%, especificidad de 98%, valor predictivo positivo de 93% y valor predictivo negativo de 94%, resultados que son muy parecidos a los obtenidos en el presente estudio, García<sup>30</sup> obtiene una sensibilidad del 78%, especificidad del 100% con valor predictivo positivo del 100% y valor predictivo negativo del 93%.

La comparación de este estudio con estas casuísticas históricas, para igual modalidad de procedimiento, nos permite ser optimistas sobre la validación del método(ver Tabla VIII).

*Tabla VIII: Comparación de resultados de la impronta intraoperatoria del ganglio centinela en cáncer de mama*

Sitio	Casos	Sensibilidad %	Especificidad %	VPN%	VPP %	
Royal Adelaide Hospital, Australia	53	81	53	—	—	
Army Medical Center, Tacoma, USA	71	47	100	—	100	
Duke University Medical Center, USA	133	56	100	88	100	
Hospital de Oncología, México	100	80	98	95	93	
Roswell Park Cancer Institute, Buffalo NY USA	150	54	100	—	—	
Hospital Edgardo Rebagliati Martins, Lima, PE		179	84	98	93	95

---

**Tabla adaptada de la Revista Mexicana de Mastología. 2006; 1(1):8-12**

Nuestros resultados indican que la citología intraoperatoria del ganglio centinela, es una prueba con buena sensibilidad (84 %) para detectar enfermedad metastásica, la especificidad (98 %), el valor predictivo negativo (93 %) y el valor predictivo positivo (95 %) también son altos; resaltando el comentario de que los 2 casos de falsos positivos fueron nuevamente revisados por los patólogos, y observaron que varios grupos de macrófagos fueron interpretados como células neoplásicas, por lo que estas pruebas en un segundo estudio deben llegar al 100 %, semejante a los resultados informados por García<sup>30</sup> donde la especificidad y el valor predictivo positivo alcanzan el 100 %, con lo cual permite establecer con certeza, que cuando la impronta citológica reporta positivo, la paciente se beneficiará con la disección axilar en el mismo acto quirúrgico.

Cuando se ha evaluado los 8 casos falsos negativos (Tabla VII), observamos que ni el tipo histológico ni el tamaño de la metástasis tuvieron correlación con la falla en el diagnóstico intraoperatorio, el informe final de parafina nos informó que 4 pacientes tenían micrometástasis y otros 4 macrometástasis, todos estos pacientes luego fueron sometidos a disección ganglionar y es importante señalar que en el grupo de micrometástasis cuando se correlacionó con la disección ganglionar axilar en los 3 casos del tipo histológico ductal no se encontró metástasis pero en el caso lobulillar se



encontró 6 ganglios comprometidos por la enfermedad, que coincide con la literatura que menciona al tipo lobulillar más agresivo; en cambio en el grupo de macrometástasis al observar el informe de la disección ganglionar todos tuvieron ganglios comprometidos, sin diferenciar el tipo histológico.

Para aumentar la exactitud diagnóstica de esta prueba según la literatura<sup>31</sup> se puede emplear técnicas de inmunohistoquímica, la aplicación de la inmunohistoquímica para detectar células metastásicas incrementa la detección entre 10 y 40%<sup>31</sup>.

El uso de inmunohistoquímica adicional a la impronta intraoperatoria, probablemente incremente la seguridad de la prueba porque detecta micrometástasis y en nuestros resultados cuatro de ocho casos falsos negativos fueron micrometástasis; sin embargo, el uso de inmunohistoquímica todavía resulta cara para nuestro medio.

Mencionamos que, a nivel nacional, no hemos encontrado trabajos específicos sobre el valor de la impronta citológica intraoperatoria del ganglio centinela en el cáncer de mama, ya que este método del ganglio centinela actualmente solo se realiza en 3 ó 4 hospitales de Lima y se está tratando de implementar en otros a nivel nacional.

## **C) CONCLUSIONES**

Por el presente estudio podemos concluir que en el Servicio de Ginecología Oncológica del Hospital Edgardo Rebagliati Martins:

1. La biopsia del ganglio centinela usando colorante vital es una prueba eficaz.
2. La impronta citológica intraoperatoria es una prueba confiable para determinar el estado ganglionar en un solo acto quirúrgico.
3. Ambas pruebas combinadas son útiles para prevenir la linfadenectomía axilar innecesaria y para asegurar un manejo acorde al estado ganglionar.

A sí mismo nos permite plantear que en otros centros de nuestro medio con áreas especializadas en el manejo de cáncer de mama se puede lograr esta eficacia, confiabilidad y utilidad de la pruebas estudiadas.

## **H) RECOMENDACIONES**

La evaluación del ganglio centinela con impronta intraoperatoria, por ser más barata, más rápida y con índices de seguridad adecuados, la hace una técnica asequible en nuestro medio; por lo tanto, los centros oncológicos especializados

de nuestro país tienen el presente, evidencia para validar el método en sus centros.

Hemos encontrado que los siguientes factores pueden influir en los resultados:

- Debe haber una comunicación permanente entre el Departamento Quirúrgico y de Anatomía Patológica mediante reuniones clínicas-patológicas.
- Para aumentar la exactitud diagnóstica de la impronta intraoperatoria, se deben realizar estudios sobre el uso de técnicas de inmunocitoquímica.
- El estudio del ganglio centinela debe ser evaluado por un patólogo con experiencia en estudio intraoperatorio, e información sobre ganglio centinela en cáncer de mama.
- Es aconsejable que todos los procedimientos para el estudio del ganglio centinela, sean realizados por el mismo equipo.
- Es aconsejable implementar un registro de casos para evaluar la propia experiencia.

Paralelamente y con la finalidad de mejorar aún más la eficacia en la identificación del ganglio centinela, se viene implementando el uso de radioisótopos en el Servicio de Ginecológica Oncológica del Hospital Nacional “Edgardo Rebagliati Martins”.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Giuliano AE. Current status of sentinel lymphadenectomy in breast cancer. *Ann Surg Oncol* 2001; 8: 52S-55S.
2. Krag D. Minimal invasive staging for breast cancer: Clinical Experience with sentinel lymph node biopsy. *Semin in Oncol* 2001; 28(3): 229-235.
3. Miltenburg DM, Millar C, Karamlov TB, Brunicardi FC. Meta -Analysis of sentinel lymph node biopsy in breast cancer. *J Surg Res* 1999; 84: 138-142.
4. Cantin J, Scarth H, Levine M, Hugi M. Clinical practice guidelines For the care and treatment of breast cancer. *Can Med Ass J* 2001;165(2): 166-173.
5. Morrow M. Role of axillary dissection in breast cancer management. *Ann Surg Oncol* 1996; 3: 233-4.
6. McIntosh SA, Purushotham AD. Lymphatic mapping and sentinel Node biopsy in breast cancer. *Br J Surg* 1998; 85: 1347-56.

7. O'Hea BJ, Hill AD, El-Shirbiny AM, Yeh SD, Rosen PP, Coit DG, Borgen PI, Cody HS. Sentinel lymph node biopsy in Breast cancer: initial experience at Memorial Sloan Kettering Cancer Center. *J Am Coll Surg* 1998; 186: 423-427.
8. Zanón, Gabriel- Implicaciones del estudio del ganglio centinela para el cirujano mamario. Nuestra experiencia tras 555 casos. *Boletín del Geicam* 2005;15.
9. Kissin MW, Thompson EM, Price AB et al. The inadequacy of axillary sampling in breast cancer. *Lancet* 1982; 2: 1210-12.
10. Davies GC, Millis RR, Hayward JL. Assessment of axillary lymph node status. *Ann Surg* 1980; 192: 148-51.
11. Bedwani R, Vana J, Rosner D et al. Management and survival of female patients with "minimal" breast cancer: as observed in the long-term and short-term surveys of the American College of Surgeons. *Cancer* 1981; 47: 2769-78.

12. White RE, Vezeridis MP, Konstadoulakis M, Cole BF, Wanebo HJ, Bland KI. Therapeutic options and results for the management of minimally invasive carcinoma of the breast: influence of axillary dissection for treatment of T1a and T1b lesions. *J Amer Col Surg* 1996; 183: 575-82.
13. Benson EA, Thorogood J. The effect of surgical technique on local recurrence rates following mastectomy. *Eur J Surg Oncol* 1986; 2: 267-71.
14. Werner R, McCormick B, Petrek J et al. Arm edema in conservatively managed breast cancer; obesity is a major predictive factor. *Radiology* 1991;180:177-84.
15. Ivens D, Hoe AL, Podd CR et al. Assessment of morbidity from complete axillary lymph node dissection. *BrJ Cancer* 1991; 66: 136-8.
16. Morton DL, Wen D-R, Wong JH et al. Technical details of intraoperative lymphatic mapping for early stage melanoma. *Arch Surg* 1992, 27: 392-9.
17. Nasser IA, Lee AKC, Basari S et al. Occult axillary lymphnode metastases in "node negative" breast carcinoma. *Hum Pathol* 1993; 24: 950-7.

18. Dowlatshahi K, Fan M, Snider HC, Habib HA. Lymphnode micrometastases from breast carcinoma. Reviewing the dilemma. *Cancer* 1997; 80:1188-97.
19. Reintgen DS, Cruse CW, Berman C et al. An orderly progression of melanoma nodal metastases. *Ann Surg* 1994;220:759-67.
20. Giuliano AE, Jones RC, Brennan M et al. Sentinel lymphadenectomy in breast cancer. *J Clin Oncol* 1997;15: 2345-50.
21. Alazraki NP, Eshima D, Eshima LA et al. Lymphoscintigraphy, the sentinel node concept, and the intraoperative gamma probe in melanoma, breast cancer, and other potential cancers. *Semin Nucl Med* 1997; 27: 55-67.
22. Miner TJ, Shriver Cd, Flicek PR et al. Guidelines for the Safe Use of Radioactive Materials During Localization and Resection of the Sentinel Lymphnode. *Ann Surg Oncol* 1999; 6: 75-82.

23. Fuster Diana CA, Giménez Climent J, Escudero de Fez MD, Vázquez Alvadalejo C controversias en la biopsia del ganglio centinela en el cáncer de mama. Boletín del Geicam 2004, N° 11.

24. Gallegos-Hernández *J. F.* mapeo linfático y biopsia del ganglio centinela en pacientes con cáncer de mama. resultados de la primera fase del estudio. Cir Ciruj 2004; 72: 357-360.

25. Scholz Gutiérrez, V ganglio centinela en cáncer de mama: 2001-2005. Unidad de Patología Mamaria. Hospital Universitario Virgen de la Victoria. Málaga. Boletín del geicam 2005, N° 15.

26. Loza, J biopsia del ganglio centinela negativo sin linfadenectomía axilar posterior en pacientes con cáncer de mama estudio observacional prospectivo Boletín del Geicam, 2004 N° 11.

27. Martín Miramón. J.C, Validación de un protocolo cooperativo interhospitalario de biopsia selectiva del ganglio centinela en el cáncer de mama. Boletín del Geicam, 2004 N° 11.



28. Hernández Manrique, O. E. barroso bravo, S. Evaluación transoperatoria del ganglio centinela con impronta citológica en mujeres con cáncer de mama temprano. Gamo, 2005. Vol. 4 Núm. 5.

29. Aznar I, Dobón, La biopsia selectiva del ganglio centinela en el hospital universitario la fe de valencia. Rev.Esp.Patol. 2007; Vol 40, n.º 2: 91-95.

30. García Martínez, A. M estudio del ganglio centinela en el cáncer de mama. Experiencia de tres años. Hospital Universitario La Fe.Rev.Esp.Patol. 2007; Vol 40, nº 2.

31. Rezola, R, Ganglio centinela, estudio intraoperatorio. Boletín del Geicam, 2004. Nº 11.

**ANEXOS***Texto I: Ficha de recolección de datos*

FICHA DE RECOLECCIÓN DE DATOS	
Nombre:	.....
Autogenerado:	.....
<u>EDAD:</u>	( ) <30 años
	( ) 31 a 40 años
	( ) 41 a 50 años
	( ) 51 a 60 años
	( ) > 61 años
<u>ESTADIO:</u>	( ) 0
	( ) I
	( ) II
GANGLIO CENTINELA:	( ) Identificado      ( ) Frustro
IMPRONTA :	( ) <b>POSITIVO</b> ( ) <b>NEGATIVO</b>
PARAFINA:	( ) <b>POSITIVO</b> ( ) <b>NEGATIVO</b>
	( ) Micrometástasis ( ) Macrometástasis
HISTOLOGÍA DEL TUMOR:	( ) DUCTAL      ( ) LOBULILLAR      ( ) OTROS

## MATRIZ DE CONSISTENCIA

**CONFIABILIDAD DE LA IMPRONTA EN EL ESTUDIO INTRAOPERATORIO DEL GANGLIO CENTINELA EN CÁNCER DE MAMA. EN EL SERVICIO DE ONCOLOGÍA GINECOLÓGICA Y MAMARIA DEL HOSPITAL NACIONAL EDGARDO REBAGLIATI MARTINS, MAYO Y JULIO DEL 2007.**

Problema	Objetivos	Hipótesis	Variables	Criterio de medida
<p>¿Es útil la biopsia de ganglio centinela con colorante vital seguida de impronta intraoperatoria para definir el tratamiento de cáncer de mama?.</p> <p>El problema se plantea en los siguientes términos:</p>	<p>Evaluar la utilidad de la biopsia de ganglio centinela con colorante vital e impronta intraoperatoria en cáncer de mama con tumor ≤ 3,5 cm y axila clínicamente negativa en el Hospital Edgardo Rebagliati Martins.</p>	<p>El ganglio centinela seguido de impronta citológica es útil en nuestro medio.</p>		
<ul style="list-style-type: none"> <li>• ¿Es la localización del ganglio centinela con el colorante vital un procedimiento eficaz?</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Determinar la proporción de identificación del ganglio centinela con azul patente.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• El uso de colorante vital en la biopsia de ganglio centinela permite su identificación en más del 90%.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Proporción de ganglio centinela identificado con colorante vital</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Porcentaje de ganglio centinela identificado con colorante vital</li> </ul>

Problema	Objetivos	Hipótesis	Variables	Criterio de medida
<ul style="list-style-type: none"> <li>¿Es el estudio de impronta intraoperatoria del ganglio centinela lo suficientemente confiable para definir en un solo acto quirúrgico el manejo del cáncer de mama?</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Determinar sensibilidad, especificidad, VPP y VPN de la impronta.</li> <li>Determinar que los factores que influyen en la falla en el diagnóstico de la impronta intraoperatoria.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>La sensibilidad de la impronta es <math>\geq 80\%</math>.</li> <li>La especificidad <math>\geq 95\%</math>,</li> <li>El VPP <math>\geq 95\%</math>, y</li> <li>El VPN <math>\geq 90\%</math>.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Sensibilidad de la impronta</li> <li>Especificidad de la impronta</li> <li>Valor predictivo positivo de la impronta</li> <li>Valor predictivo negativo de la impronta</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Sensibilidad de la impronta</li> <li>Especificidad de la impronta</li> <li>Valor predictivo positivo de la impronta</li> <li>Valor predictivo negativo de la impronta</li> </ul>