



## Metástasis a ganglio centinela de pacientes con carcinoma ductal *in situ* de la mama

### RESUMEN

**Antecedentes:** en pacientes con carcinoma ductal *in situ* la biopsia de ganglio centinela es motivo de controversia porque se reportan ganglios positivos en 1.4-12.5% debido al carcinoma invasor oculto en la pieza quirúrgica.

**Objetivo:** conocer la frecuencia de metástasis en ganglio centinela en pacientes con carcinoma ductal *in situ* e identificar las diferencias entre los casos positivos y negativos.

**Material y métodos:** estudio retrospectivo, transversal, analítico de pacientes con carcinoma ductal *in situ* a quienes se realizó una biopsia de ganglio centinela por requerir mastectomía, tener un tumor palpable, lesión radiológica  $\geq 5$  cm, inadecuada relación mama-tumor o porque la escisión pudiera afectar el flujo linfático.

**Resultados:** de 168 carcinomas *in situ*, se incluyeron 50 casos con carcinoma ductal *in situ* y biopsia de ganglio centinela, de pacientes con edad promedio de 51.6 años, 30 (60%) de ellas asintomáticas. Los signos reportados fueron: nódulo palpable (18%), secreción por el pezón (12%) o ambos (8%). Predominaron las microcalcificaciones (72%), comedonecrosis (62%) y grado histológico -2 (44%) con 28% de receptores hormonales negativos. En el estudio transoperatorio 4 (8%) pacientes tuvieron ganglio centinela positivo y un caso en estudio histopatológico definitivo (60% micrometástasis, 40% macrometástasis), todos con carcinoma invasor en la pieza quirúrgica. Las pacientes con ganglio centinela transoperatorio positivo eran más jóvenes (44.5 vs 51 años), con más tumores palpables (50 vs 23.1%), más grandes (3.5 vs 2 cm), más comedonecrosis (75 vs 60.8%), más indiferenciados (75% vs 39.1%) y menos receptores hormonales (50 vs 73.9%), que las que tenían ganglio centinela negativo, sin que estas diferencias tuvieran significación estadística.

**Conclusiones:** puesto que 1 de cada 12 pacientes con carcinoma ductal *in situ* tiene afectación ganglionar en el ganglio centinela, se recomienda seguir tomando la biopsia para evitar segundas cirugías por un carcinoma invasor oculto.

**Palabras clave:** carcinoma ductal, biopsia, ganglio centinela, cáncer, mama.

## Sentinel lymph node metastasis in patients with ductal breast carcinoma *in situ*

### ABSTRACT

**Background:** Sentinel lymph node biopsy in patients with ductal carcinoma *in situ* still controversial, with positive lymph node in

Eva Ruvalcaba-Limón<sup>1</sup>  
María de Jesús Garduño-Raya<sup>1</sup>  
Verónica Bautista-Piña<sup>2</sup>  
Claudia Trejo-Martínez<sup>3</sup>  
Antonio Maffuz-Aziz<sup>1</sup>  
Sergio Rodríguez-Cuevas<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Departamento de Oncología Mamaria Quirúrgica

<sup>2</sup> Departamento de Patología

<sup>3</sup> Departamento de Medicina Nuclear

Instituto de Enfermedades de la Mama (IEM) de la Fundación del Cáncer de Mama, A. C. (FUCAM)

Recibido: 27 de agosto 2013

Aceptado: 3 de diciembre 2013

### Correspondencia

Dra. Eva Ruvalcaba Limón  
Ginecología Oncológica, Departamento de  
Oncología Mamaria Quirúrgica  
Instituto de Enfermedades de la Mama – FUCAM  
Av. Bordo 100  
04980 México DF  
Tel.: +1-52 (55)-5678-0600 ext.: 111 y 203. Fax: +1-52  
(55)-5678-0600 ext. 211  
evaruvalcaba@hotmail.com,  
evaruvalcaba@yahoo.com.mx

range of 1.4-12.5% due occult invasive breast carcinoma in surgical specimen.

**Objective:** To know the frequency of sentinel node metastases in patients with ductal carcinoma *in situ*, identify differences between positive and negative cases.

**Methods:** Retrospective study of patients with ductal carcinoma in situ treated with sentinel lymph node biopsy because mastectomy indication, palpable tumor, radiological lesion  $\geq 5$  cm, non-favorable breast-tumor relation and/or patients whom surgery could affect lymphatic flow drainage.

**Results:** Of 168 in situ carcinomas, 50 cases with ductal carcinoma in situ and sentinel lymph node biopsy were included, with a mean age of 51.6 years, 30 (60%) asymptomatic. The most common symptoms were palpable nodule (18%), nipple discharge (12%), or both (8%). Microcalcifications were common (72%), comedonecrosis pattern (62%), grade-2 histology (44%), and 28% negative hormonal receptors. Four (8%) cases had intra-operative positive sentinel lymph node and one patient at final histo-pathological study (60% micrometastases, 40% macrometastases), all with invasive carcinoma in surgical specimen. Patients with intra-operative positive sentinel lymph node were younger (44.5 vs 51 years), with more palpable tumors (50% vs 23.1%), and bigger (3.5 vs 2 cm), more comedonecrosis pattern (75% vs 60.8%), more indifferent tumors (75% vs 39.1%), and less cases with hormonal receptors (50% vs 73.9%), compared with negative sentinel lymph node cases, all these differences without statistic significance.

**Conclusions:** One of each 12 patients with ductal carcinoma in situ had affection in sentinel lymph node, so we recommend continue doing this procedure to avoid second surgeries due the presence of occult invasive carcinoma.

**Key words:** Ductal carcinoma, sentinel lymph node biopsy, breast, cancer.

## ANTECEDENTES

La prevalencia de cáncer de mama *in situ* se ha incrementado debido a los programas para su tamizaje.<sup>1,2</sup> En países con programas debidamente organizados se reportan cifras superiores a 20%. La American Cancer Society estimó que a fines del año 2013 el cáncer de mama *in situ* representaría 21% de los casos nuevos de cáncer mamario.<sup>3</sup> En países en vías de desarrollo, don-

de difícilmente se realiza tamizaje para cáncer de mama, su prevalencia *in situ* es menor a 5%. En centros de referencia para la atención de pacientes con cáncer mamario, como el Instituto Nacional de Cancerología (INCan), la frecuencia de casos con cáncer de mama *in situ* fue de 3.18%, congruente con el compendio 2000-2004.<sup>4</sup> El Instituto de Enfermedades de la Mama-FUCAM (IEM-FUCAM) de la Ciudad de México, que atiende a mujeres de población



abierta del área metropolitana, reportó una frecuencia de cáncer de mama *in situ* entre 9.5 y 10.3%, gracias al programa de tamizaje que funciona desde el año 2000.<sup>5,6</sup>

Con la finalidad de disminuir la morbilidad de la disección ganglionar axilar en pacientes con axila clínicamente negativa, la American Society of Clinical Oncology (ASCO) recomienda la biopsia de ganglio centinela como parte del protocolo de tratamiento quirúrgico del cáncer de mama, sobre todo del invasor en etapas tempranas.<sup>7,8</sup> La biopsia de ganglio centinela en pacientes con cáncer de mama *in situ*, específicamente en carcinoma ductal *in situ*, es motivo de controversia, sobre todo porque éste no invade la membrana basal y, en teoría, carece de potencial para metástasis. Desde el año 2005 se ha recomendado, con evidencia limitada, realizar una biopsia de ganglio centinela a las pacientes con carcinoma ductal *in situ*, sobre todo cuando vaya a realizarse mastectomía o reconstrucción mamaria inmediata. Lo mismo para las pacientes en quienes el carcinoma ductal *in situ* tiene una extensión mayor de 5 cm; esta recomendación tiene un nivel de evidencia insuficiente.<sup>8</sup> En los últimos años se han extendido las recomendaciones para la biopsia de ganglio centinela en pacientes con diagnóstico inicial de carcinoma ductal *in situ*, como el tumor palpable,<sup>9</sup> los tumores mayores de 2.5 cm, microcalcificaciones extensas, multicentricidad, lesiones de alto grado, comedonecrosis y pacientes menores de 40 años de edad. En las piezas quirúrgicas de pacientes con biopsia inicial de carcinoma ductal *in situ* con una o más de las características mencionadas, la coexistencia de un componente invasor o de microinvasión, o ambas, es de entre 25-35.9%.<sup>10,11</sup>

En México existe poca información que sustente los riesgos y la necesidad de la biopsia de ganglio centinela en pacientes con carcinoma

ductal *in situ*. En la revisión de 24 pacientes con carcinoma ductal *in situ* y biopsia de ganglio centinela realizada por Maffuz y colaboradores<sup>12</sup> se concluye que existe riesgo de microinvasión-invasión cuando el tumor mide  $\geq 2.5$  cm, posee alto grado histológico y tumor palpable; se identifican ganglios metastásicos en 12.5% de los casos. El Consenso Nacional de Diagnóstico y Tratamiento del Cáncer Mamario, en su segunda, tercera, cuarta y quinta revisión, recomienda la biopsia de ganglio centinela en pacientes con carcinoma ductal *in situ* que, por índice pronóstico de Van Nuys, tengan calificación de 10, 11 o 12 puntos, tumores iguales o mayores a 4 cm, y de tipo comedocarcinoma.<sup>13-16</sup>

El objetivo de este estudio fue: evaluar la frecuencia de metástasis en ganglio centinela en pacientes con diagnóstico inicial de carcinoma ductal *in situ* en un hospital de alta especialidad para cáncer de mama.

## MATERIAL Y MÉTODOS

Estudio retrospectivo, transversal, analítico, de pacientes mayores de 18 años de edad, tratadas en el IEM-FUCAM por diagnóstico de carcinoma ductal *in situ* en la biopsia inicial y a quienes se tomó una biopsia de ganglio centinela como parte del tratamiento quirúrgico. El Comité de Ética e Investigación dio su aprobación. Las biopsias se tomaron con aguja de corte, en el consultorio o guiadas por imagen, según los hallazgos clínico-radiológicos; en algunos casos la biopsia se obtuvo mediante escisión de la lesión sospechosa debido a discordancia diagnóstica o imposibilidad para tomar una biopsia con aguja de corte. Las indicaciones de la biopsia de ganglio centinela se fundamentaron en las recomendadas por el Consenso Nacional de Diagnóstico y Tratamiento del Cáncer Mamario: pacientes con indicación de mastectomía o en quienes la escisión del carcinoma ductal *in situ* pudiera afectar el flujo linfático en caso de reque-

rir una segunda cirugía, en tumores palpables o en tumores mayores o iguales a 5 cm. También se consideró indicación para mastectomía la inadecuada relación mama-tumor en lesiones clínicas o radiológicas menores de 5 cm que la escisión dejaría un defecto cosmético importante. Se excluyeron las pacientes embarazadas o casos que en la biopsia inicial tuvieron carcinoma ductal in situ con componente microinvasor.

### Biopsia de ganglio centinela

Para el procedimiento de biopsia de ganglio centinela en el IEM-FUCAM se utiliza doble técnica, combinando la aplicación de colorante y radiotrazador. En el último caso se utiliza sulfuro coloidal de renio (NANOCIS) marcado con  $^{99m}\text{Tc}$  (vida media física de 6 horas) en un volumen de 0.4 mL con actividad de 37 MBq (1 mCi). En el departamento de Medicina Nuclear, una hora previa a la cirugía, en la mama afectada, previa asepsia, se aplican 0.1 mL de radiotrazador en cada uno de los 4 puntos cardinales a nivel subdérmico periareolar; 20 minutos después se hace la linfogammagrafía para poder localizar el ganglio centinela. Se toman imágenes estáticas en proyección anterior y oblicua anterior derecha o izquierda según sea el caso, con una Gammacámara Siemens modelo Orbiter, con colimadores de baja energía y alta resolución (LEHR), matriz  $256 \times 256$ , ventana de 140 keV duración de 3 minutos, para finalmente marcar en piel la región donde se encuentra localizado el ganglio centinela. Ya en sala de quirófano, el radiotrazador es detectado externamente con la gammasonda (Neoprobe Neo-2000, Gamma Detection System, modelo 2200, Neoprobe Corporation, USA). Con la paciente anestesiada y previa profilaxis con dosis única de 250-500 mg de hidrocortisona, se inyecta 1 mL de azul patente (Bleu Patenté V, Sodique Guerbet 2.5%, laboratorio Guerbet, 95943 Roissy CdG Cedex, France) en forma periareolar y finalmente se da masaje mamario durante 10 minutos para favo-

recer la migración del colorante. Se consideró ganglio centinela al teñido de azul, con el conducto linfático teñido de azul, o con al menos una décima fracción del conteo basal a nivel mamario con la gammasonda durante el mapeo linfático (ganglio centinela "caliente").

### Estudio transoperatorio

Después de identificar los ganglios centinelas, en el departamento de patología se realizó el estudio transoperatorio siguiendo las recomendaciones del Consenso Nacional de Diagnóstico y Tratamiento del Cáncer Mamario:<sup>13-16</sup> los ganglios menores de 0.5 cm se cortaron por el eje mayor en dos partes, los ganglios mayores a 0.5 cm se cortaron a intervalos de 2 a 3 mm por el eje mayor, se realizó impronta de cada una de las caras del ganglio obtenidas en el corte, se tiñó el extendido de acuerdo con el método de tinción utilizado por cada patólogo (H/E o técnica de Papanicolaou). Se reportó el número de ganglios resecados y de ganglios positivos y negativos. Cuando al menos se reportó un ganglio centinela positivo para metástasis, se completó la disección axilar de los niveles I y II. La disección axilar se justificó en ausencia de migración del colorante y del radiotrazador. En nuestro Instituto, los ganglios no centinela sospechosos de infiltración neoplásica también los estudia el patólogo en el transoperatorio.

### Análisis estadístico

Se analizaron las variables sociodemográficas asociadas con la enfermedad, características histopatológicas del tumor, aspectos radiológicos, tratamiento quirúrgico, estudio transoperatorio e histopatológico definitivo del tumor, y ganglios. La información se obtuvo de los expedientes clínicos.

Con estadística descriptiva con medidas de tendencia central, dispersión y determinación

de frecuencias para las variables cualitativas se realizó análisis univariado para describir a la población de estudio. Para encontrar diferencias entre los casos con ganglio centinela positivo y negativo, para las variables categóricas se utilizó la prueba exacta de Fisher, y para diferencias entre variables cuantitativas el estadístico de U-Mann Whitney. Se consideró estadísticamente significativo un valor de  $p \leq 0.05$ . El valor de  $p$  se calculó a 2 colas. Se utilizó el paquete estadístico SPSS v. 16.0 para Windows.

## RESULTADOS

Se diagnosticaron 2,195 casos con cáncer de mama (entre el 17 de junio de 2005 y el 20 abril 2012), de los que 168 (7.7%) fueron carcinomas *in situ*. Sólo 50 pacientes reunieron los criterios de inclusión (Figura 1).

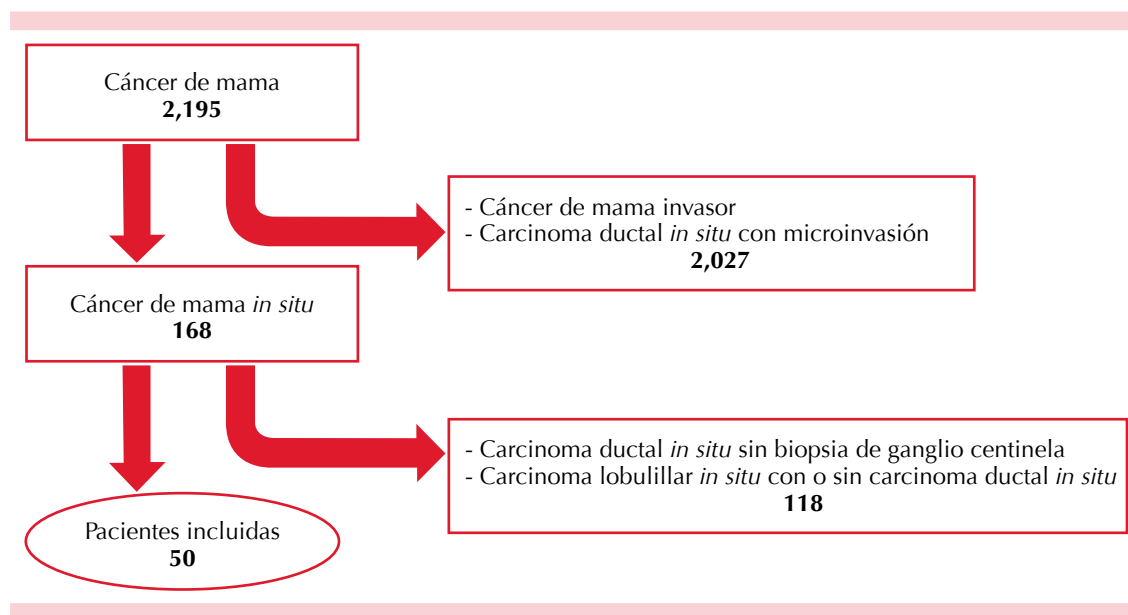
La edad promedio de las pacientes fue  $51.6 \pm 10.1$  años, con edad a la menarca de  $12.8 \pm 1.8$  años, primer parto a los 24.2 años en promedio. La mediana de embarazos fue de 3 y la

mayoría (82%) amamantó a sus hijos. Se identificaron 28 (56%) pacientes premenopáusicas. En las 22 mujeres posmenopáusicas la edad promedio a la menopausia fue de 48.6 años. La hipertensión arterial sistémica fue la comorbilidad más frecuente, con 20% de los casos (Cuadro 1).

**Cuadro 1.** Características generales de las pacientes

Variable	n= 50*
Edad (años)	$51.6 \pm 10.1$
Menarquia (años)	$12.8 \pm 1.8$
Edad al primer parto (años)	$24.2 \pm 6.1$
Embarazos	3 (0-11)
Lactancia positiva	41 (82%)
Mujeres premenopáusicas	28 (56%)
Mujeres posmenopáusicas	22 (44%)
Edad a la menopausia (años), n= 22	$48.6 \pm 3.2$
Uso de hormonales anticonceptivos	14 (28%)
Diabetes mellitus	5 (10%)
Hipertensión arterial	10 (20%)
Tabaquismo	1 (2%)
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	$27.3 \pm 3.8$

\*Valores en media  $\pm$  desviación estándar o mediana (rango).



**Figura 1.** Flujograma de pacientes incluidas.

Todas las pacientes contaban con mastografía, que correspondieron 30 (60%) a pesquisa, y 20 (40%) diagnósticas. La imagen mastográfica más frecuente fue la de microcalcificaciones con o sin densidad asociada en 36 casos (72%), nódulo sin microcalcificaciones 7 (14%), y asimetría en 5 pacientes (10%). La unifocalidad radiológica se identificó en 34 casos (68%). En 16 pacientes (32%) se describió multifocalidad o multicentricidad radiológica (Cuadro 2).

**Cuadro 2.** Aspectos radiológicos

Variable	Valor n= 50
<b>Motivo de la mastografía</b>	
Pesquisa	30 (60%)
Diagnóstica	20 (40%)
(nódulo, secreción o eccema de pezón)	
<b>Imagen mastográfica</b>	
Microcalcificaciones	27 (54%)
Microcalcificaciones con densidad o nódulo	9 (18%)
Nódulo	7 (14%)
Asimetría	5 (10%)
Sin alteraciones*	2 (4%)
<b>Casos con más de un foco de CDIS</b>	
Multifocal	6 (12%)
Multicéntrico	10 (20%)

\* Casos con enfermedad de Paget. CDIS= carcinoma ductal *in situ*.

Se registraron 30 pacientes asintomáticas (60%). En las 20 pacientes sintomáticas la manifestación clínica predominante fue el tumor palpable (18%), la secreción anormal por el pezón (12%) o ambos (8%). De las 10 pacientes con secreción por el pezón predominó la secreción espontánea (60%) y de aspecto sanguinolento (70%). Hubo cuatro pacientes (8%) con mastalgia, este síntoma no se consideró en las manifestaciones clínicas de este estudio. La biopsia utilizada con más frecuencia fue la de mínima invasión mediante estereotaxia en 26 casos (52%), seguida de la biopsia con aguja de corte en consultorio en 7 casos (14%). Para establecer el diagnóstico

de carcinoma ductal *in situ* todas las pacientes tuvieron, al menos, biopsia con aguja de corte o incisional. En ningún caso se emitió el diagnóstico de carcinoma ductal *in situ* con citología del tumor o de la secreción por el pezón (Cuadro 3).

Los grados histológicos más frecuentes fueron el 2 y 3 con 44 y 42%, respectivamente. En la mayor parte de las biopsias se identificó más de un patrón de crecimiento. El orden de los patrones de crecimiento, solos o en combinación, fue: tipo comedo (62%), cribiforme (42%), sólido (34%), papilar (12%), micropapilar (6%) y plano (2%). En 28% de los tumores se reportó ausencia de expresión de receptores hormonales (Cuadro 4).

El tratamiento quirúrgico realizado con más frecuencia fue la mastectomía en 44 pacientes

**Cuadro 3.** Aspectos clínicos

Variable	n= 50
<b>Mama afectada</b>	
Derecha	17 (34%)
Izquierda	33 (66%)
<b>Manifestación clínica (casos)</b>	
Asintomáticas	30 (60%)
Nódulo palpable	9 (18%)
Secreción por el pezón	6 (12%)
Secreción y nódulo	4 (8%)
Eccema de pezón	1 (2%)
<b>Aspecto de la secreción por el pezón n= 10</b>	
Sanguinolenta	7 (70%)
Hialina	2 (20%)
Verdosa	1 (10%)
<b>Tipo de secreción por el pezón n= 10</b>	
Espontánea	6 (60%)
Solo a la presión	4 (40%)
<b>Tiempo de evolución</b> (pacientes sintomáticas, en meses) n= 14	
4.5 (1-60)	
<b>Tamaño de la lesión</b>	
Tamaño clínico (cm), n= 13	2 (1 – 5)
Tamaño radiológico (cm), n= 49	4 (0.9 – 15)
Tamaño en pieza quirúrgica (cm), n= 50	2.2 (0.5 – 9.8)



**Cuadro 4.** Aspectos histopatológicos del tumor en la biopsia

	n= 50
<b>Patrón de crecimiento (solos o combinados)</b>	
Comedo	31 (62%)
Cribiforme	21 (42%)
Sólido	17 (34%)
Papilar	6 (12%)
Micropapilar	3 (6%)
Plano	1 (2%)
<b>Grado histológico</b>	
1	7 (14%)
2	22 (44%)
3	21 (42%)
<b>Receptores hormonales</b>	
Positivos (RE y/o RP)	36 (72%)
Negativos	14 (28%)
<b>Enfermedad de Paget</b>	
	4 (8%)

RE= receptores de estrógeno; RP= receptores de progesterona.

(88%); se efectuó cirugía conservadora en 6 casos (12%); todos los tratamientos quirúrgicos se acompañaron de biopsia de ganglio centinela. La indicación más frecuente de mastectomía fueron las microcalcificaciones dispersas o extensas en 43.2%, seguida de la relación mama-tumor inadecuada, multicentricidad y carcinoma ductal *in situ* de localización central en 22.7, 18.2 y 13.6%, respectivamente. Sólo en una paciente se hizo mastectomía debido a que no aceptó la radioterapia en caso de cirugía conservadora. De las mastectomías realizadas, en 11 pacientes (25%) se hizo reconstrucción mamaria inmediata (Cuadro 5).

El procedimiento de biopsia de ganglio centinela realizado con más frecuencia fue con doble técnica (radiotrazador y azul patente) en 82% de los casos, seguido del uso de radiotrazador y azul patente como modalidades únicas en 16 y 2%, respectivamente. El ganglio centinela se identificó en 100% de los casos, con un promedio de identificación de 3.3 ganglios centinelas.

En el estudio del procedimiento de la biopsia de ganglio centinela se reportaron como ganglios metastásicos en 1 o más ganglios centinelas en 4 casos (8%), mismos en los que se completó la disección axilar de niveles I y II. En total se realizaron 9 disecciones axilares: 4 por ganglios centinelas positivos en el estudio transoperatorio, 1 caso por ganglio centinela positivo (micrometástasis) en estudio definitivo y en 4 pacientes con ganglios centinelas negativos, para validación del procedimiento de la biopsia de ganglio centinela como parte de la curva de aprendizaje del personal médico. En las pacientes en quienes se utilizó azul patente, ninguna experimentó una reacción alérgica al colorante (Cuadro 5).

En el estudio histopatológico definitivo, las cuatro pacientes con biopsia de ganglio centinela positivo en el estudio transoperatorio, tuvieron carcinoma invasor en el tumor primario. En 2 casos (50%) la afectación ganglionar correspondió a micrometástasis y 2 (50%) a macrometástasis. En la mitad de los casos de biopsia de ganglio centinela positivo, el ganglio centinela fue el único ganglio con metástasis de carcinoma. En los casos con biopsia de ganglio centinela negativo en que se realizó la disección axilar como validación del procedimiento, no hubo ganglios afectados en el estudio histopatológico definitivo.

El carcinoma ductal *in situ* diagnosticado en la biopsia inicial y que en pieza quirúrgica existía carcinoma invasor oculto, ocurrió en 11 casos (22%), 4 de ellos con ganglios axilares positivos para metástasis identificados mediante biopsia de ganglio centinela en el estudio transoperatorio, 1 caso con micrometástasis ganglionar y 6 casos sin afección ganglionar. La afección ganglionar en el estudio histopatológico definitivo ocurrió en 5 de los 11 casos (45.4%) con carcinoma invasor oculto. Las etapas patológicas de las 4 pacientes con biopsia de ganglio centinela positivos fueron 3 casos en etapa IIA y 1 paciente

**Cuadro 5.** Aspectos quirúrgicos

Variable	Valor
<b>Tipo de cirugía</b>	
Cuadrantectomía +ML + BGC	6 (12%)
Mastectomía total + ML + BGC	34 (68%)
Mastectomía total + ML + BGC + DRA	10 (20%)
Mastectomía	44 (88%)
Conservadora	6 (12%)
<b>Indicaciones de la mastectomía, n= 44</b>	
Microcalcificaciones dispersas o extensas	19 (43.2%)
Relación mama-tumor inadecuada	10 (22.7%)
Multicentricidad	8 (18.2%)
Localización central	6 (13.6%)
No aceptación de radioterapia	1 (2.3%)
<b>Procedimiento de ganglio centinela, n= 50</b>	
Azul patente	8 (16%)
Radionúclido	1 (2%)
Azul patente y radionúclido	41 (82%)
<b>ETO de GC (Núm. casos)</b>	
Positivo a malignidad	4 (8%)
Negativo a malignidad	46 (92%)
<b>GC identificados</b>	166
<b>Ganglios centinelas por paciente (mediana)</b>	3 (1-7)
<b>Ganglios centinelas por paciente (media)</b>	3.3
<b>DRA, n= 9</b>	
Validación de DRA	4 (8%)
DRA por GC positivo para metástasis en ETO	4 (8%)
DRA por GC positivo en estudio definitivo (pNmic)	1 (2%)

ML= mapeo linfático, BGC = Biopsia de ganglio centinela; DRA= disección radical de axila; GC= ganglio centinela; ETO= estudio transoperatorio.

en etapa IIB. Los 7 casos restantes correspondieron a 4 pacientes en IIA y 3 en etapa I.

#### Diferencias entre pacientes con ganglios centinelas negativos y positivos

Se encontraron 4 casos (8%) con biopsia de ganglio centinela positivo y 46 (92%) con biopsia de ganglio centinela negativo. Las pacientes con biopsia de ganglio centinela positivo eran 6.5 años más jóvenes que las que tuvieron ganglios negativos, sin existir diferencias estadísticamente significativas (44.5 años vs 51 años,  $p= 0.325$ ). De igual forma, no hubo diferencias entre la frecuencia de pre o posmenopáusicas,

en la edad a la menopausia ni en el índice de masa corporal (Cuadro 6).

Las pacientes con ganglio centinela positivo tuvieron más tumores palpables (50%), tumores más grandes, de más alto grado histológico (75%), con mayor comedonecrosis (75%) y tendencia a menos receptores hormonales positivos (50%), comparadas con las pacientes con ganglios centinelas negativos, ninguna de estas características con diferencias estadísticamente significativas. El tamaño radiológico fue la única característica con significación limítrofe, pues las pacientes con ganglios positivos tuvieron lesiones radiológicas mayores en comparación



**Cuadro 6.** Comparación de las características del CDIS de pacientes con BGC negativa y positiva

Pacientes con CDIS, n=50	GC negativo n= 46	GC positivo n= 4	p
Edad (años)	51 (25 - 71)	44.5 (41 - 65)	0.325*
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	27.4 ± 3.9	25.6 ± 1.4	0.374*
<b>Función ovárica</b>			
Premenopausia	25 (54.3%)	3 (75%)	0.425
Posmenopausia	21 (45.7%)	1 (25%)	
Edad a la menopausia (años), n= 16	50 (44 - 55)	42	0.101*
Lesión palpable	11 (23.1%)	2 (50%)	0.440
Tamaño de lesión palpable (cm), n= 13	2 (1 - 3)	3.5 (2 - 5)	0.220*
Tamaño de lesión radiológica (cm), n= 49	4 (0.9 - 15)	6.5 (5 -10)	0.054*
Tamaño de lesión patológica (cm), n= 50	2.2 (0.5 - 9.8)	2.1 (1.3 - 5.6)	0.844*
<b>Grado de CDIS en biopsia inicial, n= 50</b>			
Grado 1	7 (15.2%)	0	0.351
Grado 2	21 (45.7%)	1 (25%)	
Grado 3	18 (39.1%)	3 (75%)	
Comedonecrosis	28 (60.8%)	3 (75%)	0.577
Multicentricidad o multifocalidad	15 (32.6%)	1 (25%)	0.754
Receptores hormonales positivos	34 (73.9%)	2 (50%)	0.307

CDIS= Carcinoma ductal in situ; BGC= biopsia de ganglio centinela; IMC= índice de masa corporal.

\* Prueba U de Mann-Whitney de muestras independientes.

con los casos de ganglios negativos (6.5 cm vs 4 cm,  $p= 0.054$ ).

Los 4 casos (8%) con enfermedad de Paget tuvieron ganglios centinelas axilares negativos. De las 4 pacientes con biopsia de ganglio centinela positivo, sólo una tenía el antecedente de secreción de aspecto hialino por el pezón.

## DISCUSIÓN

En México, como en otros países, la frecuencia de cáncer de mama *in situ* se ha incrementado como consecuencia de los programas de tamizaje de cáncer de mama, con valor aproximado a 10% en el IEF-FUCAM.<sup>5,6</sup> Si se toman en cuenta todos los casos tratados en el Instituto con cáncer de mama *in situ* (no sólo los provenientes del programa de tamizaje), la frecuencia es de 7.65% (Figura 1), porcentaje más alto que el de otros centros oncológicos.<sup>4</sup> En el estudio mastográfico la presentación más frecuente del carcinoma ductal *in situ* son las

microcalcificaciones, asociadas o no con densidad, casi siempre en pacientes asintomáticas. Menos frecuente es la identificación de nódulos palpables y la secreción por el pezón. En las pacientes incluidas, las asintomáticas se identificaron en 60% y con microcalcificaciones en 72%, similar a lo reportado en la mayor parte de las series internacionales.

Conocer el estado ganglionar mediante la biopsia de ganglio centinela forma parte del tratamiento quirúrgico de las pacientes con cáncer de mama invasor en etapas tempranas; sin embargo, en pacientes con carcinoma ductal *in situ* sigue siendo controvertida la biopsia de ganglio centinela, por la incapacidad de esta entidad para las metástasis. En piezas quirúrgicas sólo con carcinoma ductal *in situ* no se han reportado ganglios metastásicos.<sup>11</sup> La biopsia de ganglio centinela se justifica en pacientes con diagnóstico inicial de carcinoma ductal *in situ*, por la posibilidad de carcinoma microinvasor o invasor oculto en la pieza quirúrgica, reportado

en 20 a 41.5% de los casos.<sup>11,12,17,18</sup> En nuestra serie, donde se incluyeron pacientes con carcinoma ductal *in situ* con enfermedad de alto riesgo para invasión que ameritaron biopsia de ganglio centinela, el carcinoma invasor oculto fue de 25%, en los mismos parámetros reportados en la bibliografía médica.

En general, las indicaciones de la biopsia de ganglio centinela prácticamente son las características o factores de riesgo de identificación de enfermedad invasora en la pieza quirúrgica cuando se tiene una biopsia inicial de carcinoma ductal *in situ*, con variaciones en las diferentes publicaciones. Los factores de más alto riesgo de enfermedad invasora oculta en pacientes con carcinoma ductal *in situ* en biopsia inicial y que ameritarían biopsia de ganglio centinela son: carcinoma ductal *in situ* de alto grado,<sup>10,17,19-22</sup> tumor palpable,<sup>10,11,19,23</sup> tumor o nódulo en estudios de imagen (mastografía o ultrasonido)<sup>10,19-21,23,24</sup> y gran extensión de microcalcificaciones en el estudio mastográfico ( $\geq 4$  cm).<sup>17,22</sup> Yen y colaboradores<sup>17</sup> reportaron como factor de riesgo adicional tener 55 años de edad o menos; sin embargo, son escasos los estudios que reportan los factores de riesgo independientes que ameriten biopsia de ganglio centinela en carcinoma ductal *in situ*, como la comedonecrosis y las lesiones extensas en el estudio mastográfico, siendo el tumor palpable el único factor predictivo, el tumor palpable es el único factor predictivo de ganglios centinela positivo.<sup>17</sup> En el estudio de Catteau y colaboradores,<sup>25</sup> que incluyó pacientes con carcinoma ductal *in situ*, del que se excluyeron los casos con tumor palpable o tumores en los estudios de imagen, la frecuencia de ganglio centinela positivo fue de 4.5%. En nuestro estudio sólo el tamaño de la lesión radiológica fue el único factor con significación estadística limítrofe ( $p=0.054$ ) entre el grupo de pacientes con ganglios centinela positivos y negativos.

Schneider y colaboradores<sup>9</sup> reportaron el hallazgo de ganglios centinela positivos durante el estudio transoperatorio en 3 (8.8%) de los 34 casos de carcinoma ductal *in situ* en que se tomó biopsia de ganglio centinela; las cirugías fueron: 20 (58.8%) mastectomías y 14 (41.17%) cirugías conservadoras. Las mastectomías de este estudio fueron mayores (88%) y el porcentaje de positividad en ganglios centinelas fue similar (8%), prácticamente 1 de cada 12 pacientes tuvo, al menos, un ganglio centinela positivo en el estudio transoperatorio.

Existen autores que no apoyan la biopsia de ganglio centinela en el diagnóstico inicial de carcinoma ductal *in situ*, por la baja prevalencia de enfermedad axilar metastásica, como los trabajos de Intra<sup>26</sup> y de Leonard<sup>27</sup> y sus colaboradores con 1.4% y 1.5%, respectivamente. Sin embargo, hay estudios como el de Miyake y colaboradores<sup>11</sup> donde a pesar de la baja prevalencia de ganglios positivos en carcinoma ductal *in situ* inicial (1.9%) recomiendan la biopsia de ganglio centinela en pacientes con carcinoma ductal *in situ* cuando existe riesgo elevado de carcinoma invasor.

En 10-20% de las pacientes con diagnóstico inicial de carcinoma ductal *in situ* establecido mediante biopsia con aguja de corte se ha reportado carcinoma invasor en las piezas quirúrgicas,<sup>28</sup> 26% en coexistencia con tumor palpable y 28% en pacientes con mastectomía por componente intraductal extenso.<sup>17</sup> En este estudio se identificaron 11 (25%) casos de carcinoma invasor oculto, con cambio de etapa en 38.4% de los tumores palpables y en 24.1% de los casos con mastectomía por carcinoma ductal *in situ* extenso o inadecuada relación mama-tumor, muy similar a lo reportado por Yen y colaboradores.<sup>17</sup> De esos 11 casos, 5 tuvieron ganglios axilares metastásicos y 6 pacientes no tuvieron afectación ganglionar. En las 6 pacientes con carcinoma invasor oculto en la



pieza quirúrgica la biopsia de ganglio centinela en la cirugía inicial evitó la segunda cirugía para establecer el estatus ganglionar axilar. Este es uno de los principales argumentos que sustentan este procedimiento en pacientes con carcinoma ductal *in situ* de alto riesgo.

Existen pocas publicaciones de carcinoma ductal *in situ* y biopsia de ganglio centinela en población hispana. En la serie de 49 casos publicada por Rubio y colaboradores,<sup>18</sup> en España, se realizó biopsia de ganglio centinela en pacientes con carcinoma ductal *in situ* en quienes en la biopsia se documentó alto grado, tumores mayores de 2 cm, palpables o en las pacientes a quienes se realizaría mastectomía. La frecuencia de ganglios centinela metastásicos ocurrió en 4% y el carcinoma invasor en la pieza quirúrgica fue de 29%. Las indicaciones de biopsia de ganglio centinela de este estudio fueron muy similares a las de Rubio y colaboradores.<sup>18</sup> En nuestra serie se identificaron más casos de ganglios centinela positivos (8%) y menos casos (25%) con carcinoma invasor oculto. En la serie de 24 pacientes mexicanas, publicada por Maffuz y colaboradores,<sup>12</sup> la frecuencia de ganglios centinela positivos fue de 12.5%, mayor que la encontrada en este estudio, mientras que el carcinoma invasor o microinvasor fue de 41.5%, muy por arriba de lo encontrado en nuestro estudio. El promedio de ganglios identificados en ambas series fue de 2.3 y 2.25, respectivamente, mientras que en nuestro estudio la media fue de 3.3 ganglios. En la serie española se utilizó exclusivamente radiotrazador, mientras que en las dos series mexicanas en la mayoría de los casos se utilizó radiotrazador y azul patente.

La realización de biopsia de ganglio centinela en carcinoma ductal *in situ* es motivo de controversia, sobre todo cuando se ha efectuado en estas pacientes cirugía conservadora. En estudios como en el NSABP B-17 y B-24 con seguimiento de 15.3 y 11.5 años, respectivamente, Julian y

colaboradores<sup>29</sup> no recomiendan la biopsia de ganglio centinela en pacientes con cirugía conservadora por carcinoma ductal *in situ*, porque las recurrencias ganglionares ipsilaterales son extremadamente raras. La biopsia de ganglio centinela es una opción para evitar el sobretratamiento en cirugía conservadora en pacientes que en realidad la requieran hasta después del estudio de la pieza quirúrgica. Con verde de indocianina fluorescente se ha identificado que 44.9% de las pacientes con carcinoma ductal *in situ* tienen más de dos vías de drenaje linfático, sin afectar el drenaje linfático posterior a un procedimiento quirúrgico conservador.<sup>30</sup> En nuestra serie sólo hubo 6 (12%) casos de cirugía conservadora, ninguno con ganglios metastásicos o carcinoma invasor en la pieza quirúrgica.

En pacientes con carcinoma ductal *in situ* la positividad de ganglios centinela generalmente corresponde a células tumorales aisladas o a micrometástasis. En el estudio realizado en Finlandia por Meretoja y colaboradores,<sup>31</sup> en relación con la repercusión de la biopsia de ganglio centinela en pacientes con carcinoma ductal *in situ* con y sin microinvasión, no se encontró alteración en la supervivencia en el seguimiento promedio a 50 meses, tomando en cuenta que 76.2% de los ganglios sólo tenían células tumorales aisladas, 13.3% micrometástasis y 9.5% macrometástasis. En nuestro estudio los cinco casos con ganglios metastásicos (4 identificados en estudio transoperatorio y 1 en estudio definitivo) correspondieron: 40% a macrometástasis y 60% a micrometástasis. En todas se realizó disección axilar de los niveles I-II y el tratamiento oncológico adyuvante se indicó de acuerdo con la etapa patológica correspondiente. No hubo reporte de casos con células tumorales aisladas en los ganglios linfáticos. Se discuten las ventajas de la disección axilar en coexistencia de ganglios centinelas positivos porque en congruencia con el estudio ACOSOG Z0011,<sup>32</sup> las pacientes

tratadas con cirugía conservadora que requerirán radioterapia por alta puntuación del índice pronóstico de Van Nuys, no consiguen mayor beneficio en términos de supervivencia cuando en el estudio transoperatorio se les completa la disección ganglionar axilar en caso de obtener 1-2 ganglios centinelas positivos.

## CONCLUSIONES

De acuerdo con las recomendaciones del Consenso Nacional de Diagnóstico y Tratamiento del Cáncer Mamario en México y de otros lineamientos, como los del Colegio Americano de Patólogos de Estados Unidos,<sup>33</sup> la biopsia de ganglio centinela en pacientes con carcinoma ductal *in situ* puede realizarse cuando hay un carcinoma intraductal extenso, un tumor palpable o cuando se ha indicado la mastectomía. Con base en esas recomendaciones y haber identificado en este estudio que 1 de cada 12 pacientes tiene ganglios centinela positivos en presencia de carcinoma ductal *in situ* extenso, tumor palpable o en indicación de mastectomía, consideramos que está justificado seguir realizando éste procedimiento.

El trabajo preliminar de este artículo obtuvo el segundo lugar en trabajos libres del "6th Inter-American Breast Cancer Conference", Universidad de Miami, Florida, julio de 2012.

## REFERENCIAS

1. Tabár L, Gad A, Holmberg LH, Ljungquist U, Fagerberg CJG, Baldetorp L, et al. Reduction in mortality from breast cancer after mass screening with mammography: Randomised Trial from the Breast Cancer Screening Working Group of the Swedish National Board of Health and Welfare. *Lancet* 1985;325(8433):829-832.
2. Cortesi L, Chiuri VE, Ruscelli S, Bellelli V, Negri R, Rashid I, et al. Prognosis of screen-detected breast cancers: results of a population based study. *BMC Cancer* 2006;6:17.
3. Online American Cancer Society 2013, Breast cancer: What are the key statistics about breast cancer? página 9. (consultado 2013 mayo 12). Disponible en <http://www.cancer.org/acs/groups/cid/documents/webcontent/003090-pdf.pdf>
4. Rizo-Rios P, Sierra-Colindres MI, Vázquez-Piñón G, Cano-Guadiana M, Meneses-García A, Mohar A. Registro hospitalario de cáncer: compendio de cáncer 2000-2004. *Cancerología* 2007;2:203-287.
5. Rodríguez-Cuevas SA, Guisa Hohenstein F, Labastida-Almendaro S, Espejo-Fonseca R, Capurso-García M, Ruvalcaba-Limón E, et al. Resultados del primer programa de detección oportuna de cáncer de mama en México mediante pesquisa con mastografía. *GAMO* 2009;8:83-96.
6. Rodríguez-Cuevas S, Guisa-Hohenstein F, Labastida-Almendaro S. First Breast Cancer Mammography Screening Program in Mexico: Initial Results 2005-2006. *Breast J*. 2009;15:623-631.
7. Giuliano AE, Kirgan DM, Guenther JM, Morton DL. Lymphatic mapping and sentinel lymphadenectomy for breast cancer. *Ann Surg* 1994;220:391-401.
8. Lyman GH, Giuliano AE, Somerfield MR, Benson AB 3rd, Bodurka DC, Burstein HJ, et al. American Society of Clinical Oncology Guideline Recommendations for Sentinel Lymph Node Biopsy in Early-Stage Breast Cancer. *J Clin Oncol* 2005;23:7703-7720.
9. Schneider C, Trocha S, McKinley B, Shaw J, Bielby S, Blachurst D, et al. The Use of Sentinel Lymph Node Biopsy in Ductal Carcinoma In Situ. *Am Surg* 2010;76:943-946.
10. Brennan ME, Turner RM, Ciatto S, Marinovich ML, French JR, Macaskill P, et al. Ductal Carcinoma in Situ at Core-Needle Biopsy: Meta-Analysis of Underestimation and Predictors of Invasive Breast Cancer. *Radiology* 2011;260:119-128.
11. Miyake T, Shimazu K, Ohashi H, Taguchi T, Ueda S, Nakayama T, et al. Indication for sentinel lymph node biopsy for breast cancer when core biopsy shows ductal carcinoma in situ. *Am J Surg* 2011;202:59-65.
12. Maffuz A, Barroso-Bravo S, Nájera I, Zarco G, Alvarado-Cabrero I, Rodríguez-Cuevas SA. Tumor Size as Predictor of Microinvasion, Invasion, and Axillary Metastasis in Ductal Carcinoma *in situ*. *J Exp Clin Cancer Res* 2006;25:223-227.
13. Segunda revisión del Consenso Nacional sobre Diagnóstico y Tratamiento del Cáncer Mamario. Colima 2006. *Gaceta Mexicana de Oncología* 2006;5(supl 2):1-21.
14. Tercera revisión del Consenso Nacional sobre Diagnóstico y Tratamiento del Cáncer Mamario. Colima 2008. *Gaceta Mexicana de Oncología* 2008;7(supl 6):1-35.
15. Cárdenas-Sánchez J, Erazo-Valle A, Maafs-Molina E, Poitevin-Chacón A. Consenso Nacional sobre Diagnóstico y Tratamiento del Cáncer Mamario. Cuarta revisión, Colima, México. Enero 2011. *Gaceta Mexicana de Oncología* 2011;10(supl 5):1-58.
16. Cárdenas-Sánchez J, Bargalló-Rocha E, Erazo-Valle A, Maafs-Molina E, Poitevin-Chacón A. En: Consenso Nacional sobre Diagnóstico y Tratamiento del Cáncer Mamario. Quinta revisión, Colima 2013. 1ª edición, México, D.F.: ELSEVIER 2013. p. 41. Disponible en <http://consensocancermamario>.



- com/documentos/FOLLETO\_CONSENSO\_DE\_CANCER\_DE\_MAMA\_5aRev2013.PDF
17. Yen TWF, Hunt KK, Ross MI, Mirza NQ, Babiera GV, Meric-Bernstam F, et al. Predictors of invasive breast cancer in patients with an initial diagnosis of ductal carcinoma in situ: A guide to selective use of sentinel lymph node biopsy in management of ductal carcinoma in situ. *J Am Coll Surg* 2005;200:516-526.
  18. Rubio IT, Roca I, Sabadell D, Xercavins J. Benefit of sentinel node biopsy in patients with breast ductal carcinoma in situ. *Cir Esp* 2009;85:92-95.
  19. Meijnen P, Oldenburg HSA, Loo CE, Nieweg OE, Peterse JL, Rutgers EJT. Risk of invasion and axillary lymph node metastasis in ductal carcinoma in situ diagnosed by core-needle biopsy. *Br J Surg* 2007;94:952-956.
  20. Huo L, Sneige N, Hunt KK, Albarracín CT, Lopez A, Resekova E. Predictors of invasion in patients with core-needle biopsy-diagnosed ductal carcinoma in situ and recommendations for a selective approach to sentinel lymph node biopsy in ductal carcinoma in situ. *Cancer* 2006;107:1760-1768.
  21. Wilkie C, White L, Dupont E, Cantor A, Cox CE. An update of sentinel lymph node mapping in patients with ductal carcinoma in situ. *Am J Surg* 2005;190:563-566.
  22. Hoorntje LE, Schipper MEI, Peeters PHM, Bellot F, Storm RK, Borel Rinkes IHM. The Finding of Invasive Cancer After a Preoperative Diagnosis of Ductal Carcinoma-In-Situ: Causes of Ductal Carcinoma-In-Situ Underestimates With Stereotactic 14-Gauge Needle Biopsy. *Ann Surg Oncol* 2003;10:748-753.
  23. Goyal A, Douglas-Jones A, Monypenny I, Sweetland H, Stevens G, Mansel RE. Is there a role of sentinel lymph node biopsy in ductal carcinoma in situ? analysis of 587 cases. *Breast Cancer Res Treat* 2006;98:311-314.
  24. King TA, Farr GH Jr, Cederbom GJ, Smetherman DH, Bolton JS, Stoller AJ, et al. A mass on breast imaging predicts coexisting invasive carcinoma in patients with a core biopsy diagnosis of ductal carcinoma in situ. *Am Surg* 2001;67:907-912.
  25. Catteau X, Simon P, Noël JC. Predictors of invasive breast cancer in mammographically detected microcalcification in patients with a core biopsy diagnosis of flat epithelial atypia, atypical ductal hyperplasia or ductal carcinoma in situ and recommendations for a selective approach to sentinel lymph node biopsy. *Pathol Res Pract* 2012;208:217-220.
  26. Intra M, Rotmensz N, Veronesi P, Colleoni M, Iodice S, Paganelli G, et al. Sentinel node biopsy is not a standard procedure in ductal carcinoma in situ of the breast: the experience of the European institute of oncology on 854 patients in 10 years. *Ann Surg* 2008;247:315-319.
  27. Leonard GD, Swain SM. Ductal Carcinoma *In Situ*, Complexities and Challenges. *JNCI J Natl Cancer Inst* 2004;96:906-920.
  28. Jackman RJ, Burbank F, Parker SH, Evans WP 3rd, Lechner MC, Richardson TR, et al. Stereotactic Breast Biopsy of Nonpalpable Lesions: Determinants of Ductal Carcinoma in Situ Underestimation Rates. *Radiology* 2001;218:497-502.
  29. Julian TB, Land SR, Fourchotte V, Haile SR, Fisher ER, Mamounas EP, et al. Is Sentinel Node Biopsy Necessary in Conservatively Treated DCIS? *Ann Surg Oncol* 2007;14:2202-2208.
  30. Yamaguchi A, Tsuyuki S, Okamura M, Kawata Y, Kawaguchi K, Kawaguchi N, et al. Indication of sentinel lymph node biopsy with breast-conserving surgery for ductal carcinoma in situ considering lymphatic flow. *J Clin Oncol* 2012;30(suppl 27):abstr 192.
  31. Meretoja TJ, Heikkilä PS, Salmenkivi K, Leidenius MHK. Outcome of Patients with Ductal Carcinoma In Situ and Sentinel Node Biopsy. *Ann Surg Oncol* 2012;19:2345-2351.
  32. Giuliano AE, Hunt KK, Ballman KV, Beitsch PD, Whitworth PW, Blumencranz PW, et al. Axillary Dissection vs No Axillary Dissection in Women With Invasive Breast Cancer and Sentinel Node Metastasis. A Randomized Clinical Trial *JAMA* 2011;305:569-675.
  33. Lester SC, Bose S, Chen YY, Connolly JL, de Baca ME, Fitzgibbons PL, et al. Protocol for the Examination of Specimens From Patients With Ductal Carcinoma In Situ of the Breast. *Arch Pathol Laborat Med* 2009;133:15-25.