



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA

**“FACTORES PREDICTIVOS PARA METÁSTASIS EN GANGLIOS
NO CENTINELA, EN PACIENTES CON GANGLIO CENTINELA
POSITIVO”**

T E S I S

**QUE PARA OPTAR POR EL GRADO DE:
ESPECIALISTA EN GINECOLOGÍA ONCOLÓGICA**

P R E S E N T A:

DRA. ALEJANDRA GEORGINA LEDESMA RODRÍGUEZ

TUTOR:

DR. URIBAN ISRAEL AGUILAR GALLEGOS
UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
HOSPITAL DE GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA
UNIDAD MÉDICA DE ALTA ESPECIALIDAD
Nº 4 “LUIS CASTELAZO AYALA”

MEXICO, D.F, JUNIO 2014



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

AGRADECIMIENTOS

A mis padres Leticia y Andrés

A mis hermanas Leticia y Liliana

A José Miguel

A mis asesores de tesis Dr. Uriban Israel Aguilar Gallegos

y

Dr. Victor Alberto Olgúin Cruces

-
Dr. Oscar Martínez Rodríguez
Director General
UMAЕ Hospital “Luis Castelazo Ayala”

-
Dr. Juan Carlos Martínez Chéquer
Director de Educación e Investigación en Salud
UMAЕ Hospital “Luis Castelazo Ayala”

-
Dr. Uriban Israel Aguilar Gallegos
Médico Adscrito al Servicio de Oncología Mamaria
UMAЕ Hospital “Luis Castelazo Ayala”

-
Dr. Victor Alberto Olguin Cruces
Medico Adscrito al Servicio de Patología
UMAЕ Hospital “Luis Castelazo Ayala”

Índice General

	Página
Índice General	I
Índice de figuras y tablas	II
Abreviaturas	III
Resumen	1
Antecedentes Científicos	2
Materiales y métodos	14
Resultados	15
Discusión	24
Conclusión	26
Bibliografía	27
Anexos – Hoja de autorización	30

Índice de figuras y tablas

Fig.	Descripción	Pág.
Tabla 1	Etapas clínicas del cáncer de mama AJCC	6
Tabla 2	Recomendación de las sociedades americanas para el escrutinio de cáncer de mama	7
Figura 1	Subtipo histológico del cáncer de mama	9
Tabla 3	Clasificación de BLOOM RICHARDSON ELSTON (Nottingham System)	9
Figura 2	Vista de la página web del nomograma MSKCC	13
Tabla 4	Frecuencia por grupos de edad	15
Tabla 5	Frecuencia y porcentaje de ganglio centinela	16
Tabla 6	Frecuencia de micro y macrometástasis en ganglio centinela	17
Tabla 7	Número de ganglios centinela por paciente	17
Tabla 8	Frecuencia por tipo histológico	18
Tabla 9	Frecuencia por grado histológico	18
Tabla 10	Frecuencia de invasión linfoscavular	18
Tabla 11	Frecuencia de receptores estrógeno	19
Tabla 12	Frecuencia de receptores progesterona	19
Tabla 13	Frecuencia de Her2neu	19
Tabla 14	Asociación entre ganglios no centinela metastásicos y tipo de metástasis	20
Tabla 15	Asociación entre ganglios no centinela metastásicos y tipo histológico	20
Tabla 16	Asociación entre ganglios no centinela metastásico y tamaño tumoral	21
Tabla 17	Asociación entre ganglios no centinela metastásicos y grado histológico	22
Tabla 18	Asociación entre ganglios no centinela metastásicos e invasión linfoscavular	22
Tabla 19	Asociación entre ganglios no centinela metastásicos y RE	23
Tabla 20	Asociación entre ganglios no centinela metastásicos y RP	23
Tabla 21	Asociación entre ganglios no centinela metastásicos y Her2neu	23

ABREVIATURAS

AJCC	American Joint Committee on Cancer
ASCO	American Society of Clinical Oncology
cm	Centímetros
ESMO	European Society of Medical Oncology
Fig.	Figura
IMSS	Instituto Mexicano del Seguro Social
Um	Micras
Mets.	Metástasis
mm	Milímetros
MSKCC	Memorial Sloan-Kettering Cancer Center
OMS	Organización Mundial de la Salud
Pág.	Página

RESUMEN

Introducción: La disección axilar en cáncer de mama es un procedimiento originalmente diseñado para maximizar la supervivencia, el control regional, así como para estadificar el estado ganglionar. Sin embargo éste procedimiento se asocia con un incremento en la morbilidad. La disección del ganglio centinela se ha diseñado para minimizar éstos efectos secundarios.

El incremento en la morbilidad que acompaña la disección axilar completa parece justificado en pacientes con metástasis en ganglios axilares no centinela, ya que de ésta manera se realizaría la escisión completa del cáncer residual. Sin embargo, se ha encontrado que del 50-65% de las pacientes con Ganglio Centinela positivo, no presentan metástasis ganglionares adicionales.

Objetivo: Analizar el número de ganglios no centinela con metástasis en pacientes con ganglio centinela positivo, así como las características clínicas del paciente e histopatológicas del tumor y de los ganglios centinela.

Material y Métodos: Estudio descriptivo, retrospectivo, transversal, en el cual se revisaron los expedientes de pacientes con diagnóstico de cáncer de mama en etapas clínicas tempranas, que hayan sido sometidas a cirugía conservadora y biopsia de ganglio centinela positivo, con disección ganglionar axilar completa del 2009 al 2012. Se analizaron los hallazgos clínico-patológicos de cada paciente en quienes los ganglios no centinela hayan resultado positivos. Se analizaron las variables.

Resultados: Se observó relación significativa para metástasis ganglionares no centinela cuando estaba presente la invasión linfovascular ($p = 0.036$) y con el subtipo histológico de tipo ductal ($p = 0.026$); el resto de variables no tuvieron significancia como predictores de metástasis en ganglios axilares.

Conclusiones: Ante los resultados obtenidos en éste estudio podemos concluir que los únicos dos factores histopatológicos que nos pueden ayudar a la predicción de metástasis en ganglios no centinelas son el tipo histológico y la invasión linfovascular.

ANTECEDENTES CIENTÍFICOS

La biopsia de ganglio centinela es una técnica de invasión mínima, para pacientes seleccionadas con metástasis ganglionar oculta, que se realiza para beneficiar el tratamiento posterior.

La primera evidencia reportada de la existencia de drenaje linfático se encontró en la glándula de Bartholin en 1653. En el siglo XIX, Virchow propuso que los ganglios linfáticos funcionaban como un filtro para ciertas partículas. Apoyado en esta teoría, a final del mismo siglo, William Halsted implementó su técnica de mastectomía; más tarde la teoría de Virchow sería demostrada por múltiples investigadores (Gilchrist 1940, Zeidman & Buss 1954, Fisher & Fisher 1967).

El primer reporte de ganglio centinela en un paciente fue hecho por Gould (1960) durante una paratiroidectomía; siguió Chiappa y col. para el cáncer de testículo (1966); dos décadas después Cabañas utilizaría esta técnica para las neoplasias de pene.

Kett y colaboradores, en 1970 utilizaron esta técnica en la mama, solo para demostrar su drenaje linfático. Se debe a Haagensen el estudio de metástasis a través de esta técnica en cáncer de mama (1972). La técnica no pudo ser estandarizada sino hasta 1989, después que Morton presentara su trabajo en la Segunda Conferencia Internacional de la OMS sobre melanoma maligno, donde se describió el uso sistemático de azul patente o azul isosulfano.

La primera publicación de biopsia de ganglio centinela para el tratamiento de cáncer de mama fue hecho por Giuliano en 1994; mas tarde aparecería el uso de radioisótopos con búsqueda de ganglio centinela por gamma-sonda por Krag.¹

La biopsia de ganglio centinela tiene una sensibilidad del 75–100%, y una tasa de falsos negativos de 8%. En cáncer de mama según algunos estudios, la incidencia de metástasis en ganglios no centinela, cuando la biopsia para ganglio centinela resulta positiva es de solo 48.3%. La introducción de la cirugía conservadora en cáncer de mama busca principalmente mejorar el pronóstico tanto de supervivencia como de morbilidad en la paciente, lo que significa que más de la mitad de pacientes aún con presencia de metástasis en ganglios centinelas podrían evitar ser sometidas a la disección axilar completa. Es por esto que la ASCO recomienda individualizar cada caso, para llevar a cabo la disección ganglionar axilar completa, sugiriendo como el hallazgo en los ganglios centinelas, la presencia de macrometástasis.²

Incluso, se empiezan a publicar estudios en los que ya se visualiza que la supervivencia en pacientes con etapas clínicas tempranas, aun con ganglios no centinela positivos, es la misma cuando se realiza o no la disección ganglionar axilar completa.³

El cáncer de mama representa en Estados Unidos la neoplasia no cutánea con mayor tasa de nuevos casos, con 192,370 por año, mientras que en Europa es de 88.4 por cada 100 mil habitantes, siendo la mortalidad anual de 4,100 y 24.3 por 100,000 casos por año respectivamente, solo superado por el cáncer de pulmón.

El factor predisponente principal es la edad, y el incremento en su incidencia en los últimos años es dado precisamente por el cambio en la dinámica poblacional, y en la difusión cada vez más amplia de los estudios para su diagnóstico. Existe un gradiente referido a esto, con aparición de solo una cuarta parte del cáncer de mama en pacientes menores de 50 años, y solo < 5% en aquellas menores de 35 años.^{4, 5}

Otros factores como la dieta, obesidad, la terapia hormonal en pacientes mayores de 60 años, el consumo de tabaco, el alcohol, la radiación ionizante, así como factores inherentes (genéticos, que incluyen de 5-10% de todos los casos), contribuyen al incremento en la incidencia de esta enfermedad. Sin embargo, también existen factores que disminuyen el riesgo del cáncer de mama, como el ejercicio (mínimo 4 hrs por semana, RR 0.7 – 0.6), el primer embarazo a temprana edad (antes de los 20 vs por arriba de los 35 años, RR 0.5), y la lactancia (4.3% por cada 12 meses de lactancia).⁶

El diagnóstico de cáncer de mama se realiza mediante el análisis clínico, radiológico e histopatológico. El estudio clínico se basa en la exploración y auto exploración mamaria; para el apoyo radiológico se utiliza la mamografía, el ultrasonido y en ocasiones especiales (mamas muy densas, con implantes, etc.) la resonancia magnética mamaria. El análisis patológico se obtiene al estudiar la muestra de tejido del tumor mamario, o en su defecto, obtenido ya sea mediante biopsia por aspiración, o mediante cirugía abierta.⁵

Durante el análisis clínico, se debe estadificar a la paciente de acuerdo a los criterios de la AJCC (tabla 1), lo que ayudará a decidir la opción terapéutica adecuada, así como el pronóstico de sobrevida a 5 años.

El estudio de rutina mastográfico para detección temprana en general, las diversas sociedades americanas la recomiendan debe iniciarse a los 40 años (tabla 2)⁷; según la NOM, el escrutinio se deberá iniciar a los 40 años en pacientes de bajo riesgo, y en pacientes con familiares directos, 10 años antes de la edad en que se diagnosticó a dicho miembro de la familia.⁸ La mastografía constituye una herramienta indispensable para el diagnóstico del cáncer de

mama en etapas tempranas (menor a etapa IIB), debido a que es capaz de evidenciar lesiones mucho tiempo antes que estas se vuelvan palpables a la exploración. Mediante estimación matemática un típico cáncer ductal duplica su tamaño en 100 días, así que pueden pasar hasta 11 años para que el tumor alcance 2 cm y sea reconocible a la exploración. La mamografía puede detectar estas lesiones hasta 3 años antes que se vuelvan clínicamente identificables. A esto se le llama el “periodo Sojourn”, que es el tiempo en que un tumor pueda ser diagnosticado antes que se vuelva sintomático. El periodo Sojourn varía dependiendo de la agresividad del cáncer, y el mayor predictor de esto es la edad (para pacientes de 40-49 años el período Sojourn es de 2-2.4 años; de 50-59 es de 2.5-3.7 años, de 60-69 es de 3.5-4.2 años; y de 70-74 es de 4-4.1 años)².

El ultrasonido y la resonancia magnética constituyen auxiliares en el diagnóstico del cáncer de mama. El ultrasonido se recomienda para mamas con una densidad elevada, en pacientes jóvenes o herramienta para la biopsia guiada. La resonancia magnética está recomendada en pacientes con mutación del gen BRCA1 y BRCA2, o familiares en primer grado con estas mutaciones, aquellas con un incremento por encima del 20% en el modelo de Gail, la exposición a radiación ionizante o aquellos con otros desordenes genéticos que predisponen a padecer cáncer de mama.⁷

ANATOMIC STAGE/PROGNOSTIC GROUPS			
Stage 0	Tis	N0	M0
Stage IA	T1*	N0	M0
Stage IB	T0	N1mi	M0
	T1*	N1mi	M0
Stage IIA	T0	N1**	M0
	T1*	N1**	M0
	T2	N0	M0
Stage IIB	T2	N1	M0
	T3	N0	M0
Stage IIIA	T0	N2	M0
	T1*	N2	M0
	T2	N2	M0
	T3	N1	M0
Stage IIIB	T3	N2	M0
	T4	N0	M0
	T4	N1	M0
Stage IIIC	T4	N2	M0
	Any T	N3	M0
Stage IV	Any T	Any N	M1

Tabla 1.

Etapas clínicas del Cáncer de mama AJCC

Tomado de la página web de la American Cancer Society (ACS) URL:

<http://www.cancer.org/Cancer/BreastCancer>

	Mammography	Clinical Breast Examination	Breast Self-Examination Instruction	Breast Self-Awareness
American College of Obstetricians and Gynecologists	Age 40 years and older annually	Age 20–39 years every 1–3 years Age 40 years and older annually	Consider for high-risk patients	Recommended
American Cancer Society	Age 40 years and older annually	Age 20–39 years every 1–3 years Age 40 years and older annually	Optional for age 20 years and older	Recommended
National Comprehensive Cancer Network	Age 40 years and older annually	Age 20–39 years every 1–3 years Age 40 years and older annually	Recommended	Recommended
National Cancer Institute	Age 40 years and older every 1–2 years	Recommended	Not recommended	—
U.S. Preventive Services Task Force	Age 50–74 years biennially	Insufficient evidence	Not recommended	—

Tabla 2. Recomendación de las sociedades americanas para el escrutinio de cáncer de mama.

Tomado de: American College of Obstetricians and Gynecologists. Breast cancer screening. Practice bulletin Obstet Gynecol 2011;118 (2):1:373

Una vez establecido el diagnóstico clínico presuntivo de cáncer de mama se debe iniciar el tratamiento. Se inicia con la cirugía, que dependiendo de la etapa clínica, se tomará la decisión de realizar una biopsia con aguja, una biopsia incisional o excisional, y la posible mastectomía con disección axilar. El mayor cambio en el tratamiento quirúrgico ha sido la aparición de la cirugía conservadora, corriente que inicia apenas hace 30 años. En países desarrollados hasta 2/3 de las cirugías se realizan de manera conservadora, dejando la mastectomía para solo 1/3 de los pacientes, esto debido al tamaño de presentación clínica del tumor (>4 cms de diámetro), la multifocalidad, o el sitio central del tumor.⁵

Durante la cirugía conservadora debe tenerse principal cuidado en mantener la escisión del tumor con los límites quirúrgicos libres de lesión, dejando estos a más de 2 mm.

El tumor debe ser analizado en búsqueda del subtipo histológico (figura 3)⁹, el grado histológico (según la escala de Bloom-Richardson-Elston o Nottingham System, tabla 3)¹⁰, el estado hormonal (la presencia de receptores hormonales para estrógenos o progesterona) así como la presencia de receptores para HER2-Neu.

La presencia >1% de receptores de estrógenos o progesterona, es considerado como receptor hormonal positivo, lo que amerita la administración de hormonoterapia (tamoxifeno, inhibidores de aromatasa). Algunos hallazgos que predicen una respuesta pobre al tratamiento son la baja presencia de receptores hormonales, una pobre diferenciación, elevación de marcadores de proliferación (Ki67), la sobre-expresión de HER2-Neu, y una alta expresión de genes en los ensayos de microarreglos (Ej. Oncotype Dx. Recurrence score, Mammaprint).⁵

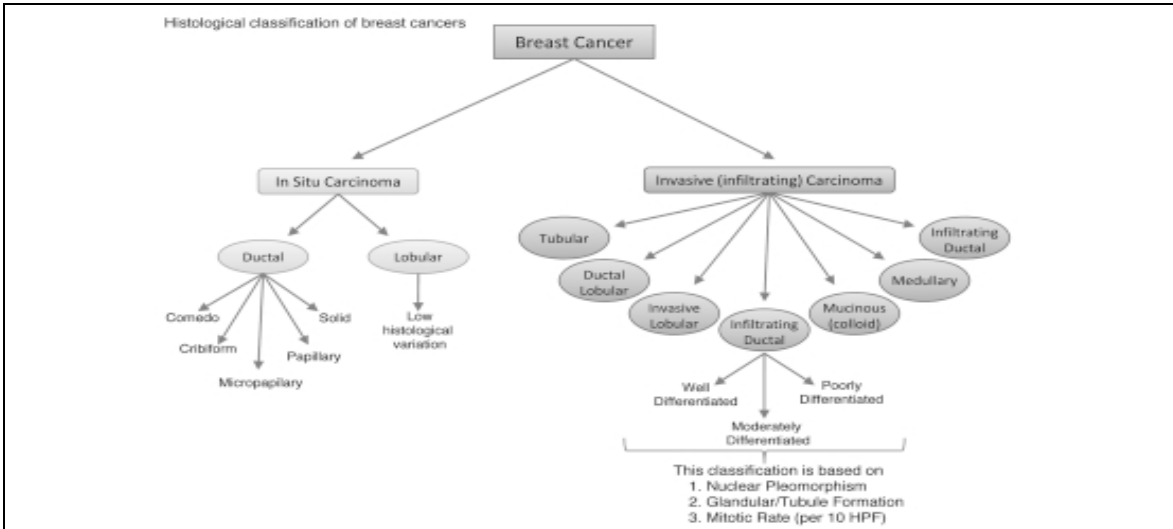


Fig 1. Subtipo histológico del cáncer de mama

Tomado de Malhotra GK, Zhao X, Band H, Band V. Histological, molecular and functional subtypes of breast cancers *Cancer Biol Ther.* 2010 November 15;10(10):955-960.

BLOOM/RICHARDSON (ELSTON MOD.) GRADING METHOD		
Tubular Formation	Score	
Majority of tumor (>75%)	1	
Moderate Degree (10-75%)	2	
Little or none (<10%)	3	
Nuclear Pleomorphism	Score	
Uniform Cells (size is not criterion)	1	Slide 10
Moderate Increase in Variability	2	Slide 11
Marked Variation (Often large nucleoli)	3	Slide 12
Mitotic Counts (per 10 high power fields)	Score	
Low (0-5 mitotic figures)	1	
Moderate (6-10 mitotic figures)	2	
High (>11 mitotic figures)	3	
FINAL GRADE	Score	
Grade I, Well differentiated	3-5 points	
Grade II, Moderately differentiated	6-7 points	
Grade III, Poorly differentiated	8-9 points	

Tabla 3 GRADO HISTOLÓGICO DE LA CLASIFICACION DE BLOOM RICHARDSON ELSTON (Nottingham System)

Tomado de Elston, C.W. and Ellis I.O. (1991) Pathological prognostic factors in breast cancer. I. The value of histological grade in breast cancer: experience from a large study with long-term follow-up. *Histopathology*, 19, 403-10

El estado de los ganglios axilares, permanece como el principal factor predictivo de supervivencia de las pacientes con cáncer de mama en etapas clínicas tempranas. El ganglio centinela es el primer ganglio donde drena el sistema de drenaje linfático del tumor. Si el ganglio centinela resulta positivo (para metástasis), existe un 40% de posibilidades que en el resto de ganglios axilares también se encuentren metástasis.¹¹ La realización selectiva de ganglio centinela está contraindicado en pacientes con tumores T3 o T4, cáncer inflamatorio, carcinoma ductal in situ sin mastectomía, embarazo, antecedente de cirugía axilar, o haber recibido terapia neoadyuvante.¹²

La biopsia de ganglio se realiza infiltrando un colorante (que puede ser azul de metileno, azul patente, o isosulfano), un radioisótopo (regularmente Tecnecio 99m) o ambos. Se aplican 2 ml del radioisótopo antes de la cirugía y 2 ml del colorante de manera preoperatoria. Normalmente se inyectan de manera peritumoral, aunque se han descrito hasta 7 sitios de aplicación (peritumoral, subdérmico, periareolar, intratumoral, intradérmico, subareolar y subtumoral) con la mayor tasa de detección del ganglio centinela axilar a la aplicación periareolar (98%), mientras que para la detección de los ganglios mamarios internos, la aplicación peritumoral ofrece mejores resultados (22%).¹³

Se utiliza una gamma sonda o centellografo para la detección del ganglio cuando se utiliza un radioisótopo, o la exploración axilar directa cuando se utiliza alguna tinción; regularmente se extraen 2 a 3 ganglios para analizar.

Los ganglios centinelas pueden ser analizados de manera transoperatoria o en cortes definitivos. Cuando se realizan durante la cirugía se analizan mediante congelación dos secciones de cada ganglio; cuando se envían para análisis definitivo, se deben enviar los ganglios en formaldehído, se realizan cortes de 5 μcm a intervalos de 250 μcm y se tiñen con hematoxilina y eosina. En ausencia

de metástasis se realiza inmunohistoquímica. Según los lineamientos de la ASCO, cuando se encuentran metástasis en alguno de los ganglios centinela 0.2–2.0 mm (micrometástasis) es norma realizar la disección ganglionar axilar completa. Cuando se obtienen ya sea durante el mismo turno quirúrgico o un segundo turno el tejido axilar restante, se realiza el análisis de los llamados ganglios no centinela, con la misma técnica para los ganglios centinela, aunque con el análisis de un solo corte de cada ganglio.

Los ganglios centinela positivos, se deben analizar conforme a la American Joint Committee on Cancer (AJCC, 7ª edición). Esta edición utiliza los siguientes patrones: la presencia de células tumorales aisladas metastásicas (<0.2 mm), la presencia de micrometastasis (0.2 mm-2 mm), el número de ganglios positivos, si hay extensión extracapsular, el diámetro máximo de las metástasis, la localización micro anatómica de las metástasis y la profundidad.

La localización de las metástasis puede ser “subcapsular, parenquimatosa o extensiva”. La localización extensiva se define como la presencia de un diámetro >5 mm. La profundidad se define como la distancia del borde interno de la metástasis hasta cápsula del ganglio. Cuando se encuentran metástasis en ganglios no centinela se realiza su análisis de la misma manera.^{13,14}

Se conoce el beneficio de la disección axilar en pacientes con ganglio centinela positivo, sin embargo también se sabe que solo en el 40-60% de las pacientes con ganglio centinela positivo tendrán evidencia de enfermedad en los ganglios restantes. Esto ha hecho que se realicen algunos estudios buscando predecir en que pacientes habrá un riesgo elevado de metástasis a los ganglios no centinela y en cuales no, lo que podría lograr que se incrementase el número de pacientes beneficiados en quienes se evite la disección ganglionar axilar

completa. En base a esto se han realizado algunos modelos que buscan predecir la presencia de metástasis ganglionares en ganglios no centinela. El primer modelo o nomograma fue publicado por Van Zee y colaboradores, en el que se incluyen 8 diferentes variables clínico-patológicas¹⁵, el cual puede ser consultado y utilizado como herramienta a través de la página web del “Memorial Sloan-Kettering Cancer Center” (al que se le llama nomograma MSKCC, por sus siglas en inglés, figura 2).

Otros test predictivos publicados después son el modelo MDA¹⁶, el modelo Axilla¹⁷, el nomograma Mayo¹⁸, el modelo o score Tenon¹⁹, el modelo Cambridge²⁰, el cálculo Stanford²¹, el modelo SNUH²², el modelo Mou²³ y el modelo Ljubljana²⁴.

Además de los beneficios, como la disminución en la morbilidad de la paciente, al evitarle ser sometida a la disección ganglionar axilar completo, el estudio Z0011 del colegio americano de cirujanos oncológicos (ACOSOG Z0011), demostró que en pacientes con tumor <5 cm y con < 2 ganglios centinela positivo sin infiltración extra capsular, la tasa de supervivencia entre aquellas en quienes se realizaba la disección axilar completa y las que solamente se realizaba la biopsia de ganglio centinela era la misma.²⁵ El estudio AMAROS también demostró una tasa de supervivencia similar para pacientes con biopsia solo de ganglio centinela positivo + radioterapia vs biopsia de ganglio centinela + disección ganglionar axilar completa.³

En México no existen estudios que busquen crear modelos para predecir la presencia de metástasis en ganglios no centinela, o al menos con la intención de obtener resultados similares a los reportados en la literatura mundial, que

permitan definir cual modelo publicado actualmente podría ser utilizado para la predicción de ganglios no centinela negativos.

The screenshot shows a web browser window with the URL <http://nomograms.mskcc.org/Breast/BreastAdditionalNonSLN>. The page header includes the Memorial Sloan-Kettering Cancer Center logo and navigation links for "BREAST CANCER INFORMATION" and "MAKING AN APPOINTMENT". The main heading is "Breast Cancer Nomogram: Breast Additional Non SLN Metastases" with a "TEXT SIZE" control. Below the heading is a descriptive paragraph: "This nomogram can be used to help newly diagnosed breast cancer patients assess the likelihood that their breast cancer has spread to the sentinel lymph nodes." The main content area is titled "Enter Your Information" and contains several input fields: "Frozen Section Performed?" (checkbox YES), "Pathological Size" (text input 0.1 to 9.0 cm), "Tumor Type and Grade" (dropdown menu), "Number of Positive Sentinel Lymph Nodes" (text input 1 to 7), "SLN Method of Detection" (dropdown menu), "Number of Negative Sentinel Lymph Nodes" (text input 0 to 14), and "Lymphatic or Vascular Structure Involvement (Lymphovascular Invasion)" (checkbox YES). On the right side, there is a "Your Results" section with a "Learn more" link, a "Probability of Spread to Additional Lymph Nodes" box, and a "Print These Results" button. Below that is a "Make an Appointment" section with a "Contact Us" link and an image of a doctor and patient.

Figura 2. Vista de la página web del nomograma MSKCC
URL: <http://nomograms.mskcc.org/Breast/BreastAdditionalNonSLNMetastasesPage.aspx>

MATERIAL Y MÉTODOS

El proyecto se autorizó por el Comité local de Investigación y Ética en Investigación en Salud del hospital con el número de registro: R- 2012-3606-29.

Se revisaron los expedientes de pacientes con diagnóstico de cáncer de mama en etapas clínicas tempranas, que fueron sometidas a cirugía conservadora y biopsia de ganglio centinela positivo, con disección ganglionar axilar completa del año 2009 a 2012. Se analizaron los hallazgos clínico-patológicos de cada paciente en quienes los ganglios no centinela hayan resultado positivos.

Se capturó de la hoja de diagnósticos quirúrgicos, aquellas pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión del estudio y se solicitaron los expedientes para captura de los datos necesarios para completar el estudio,

Toda la información fue vaciada en las hojas de recolección de datos y se captaron en tabla de cálculo de Excel.

Se utilizó estadística descriptiva: media, mediana, desviación estándar, proporciones y porcentajes a través de tablas de 2 x 2. Se realizó análisis con Chi-cuadrada; se aplicó herramienta software con el Statistical Package for the Social Sciences (SPSS 10.0; SPSS; Chicago, IL).

Tipo de estudio: Descriptivo, retrospectivo, transversal analítico.

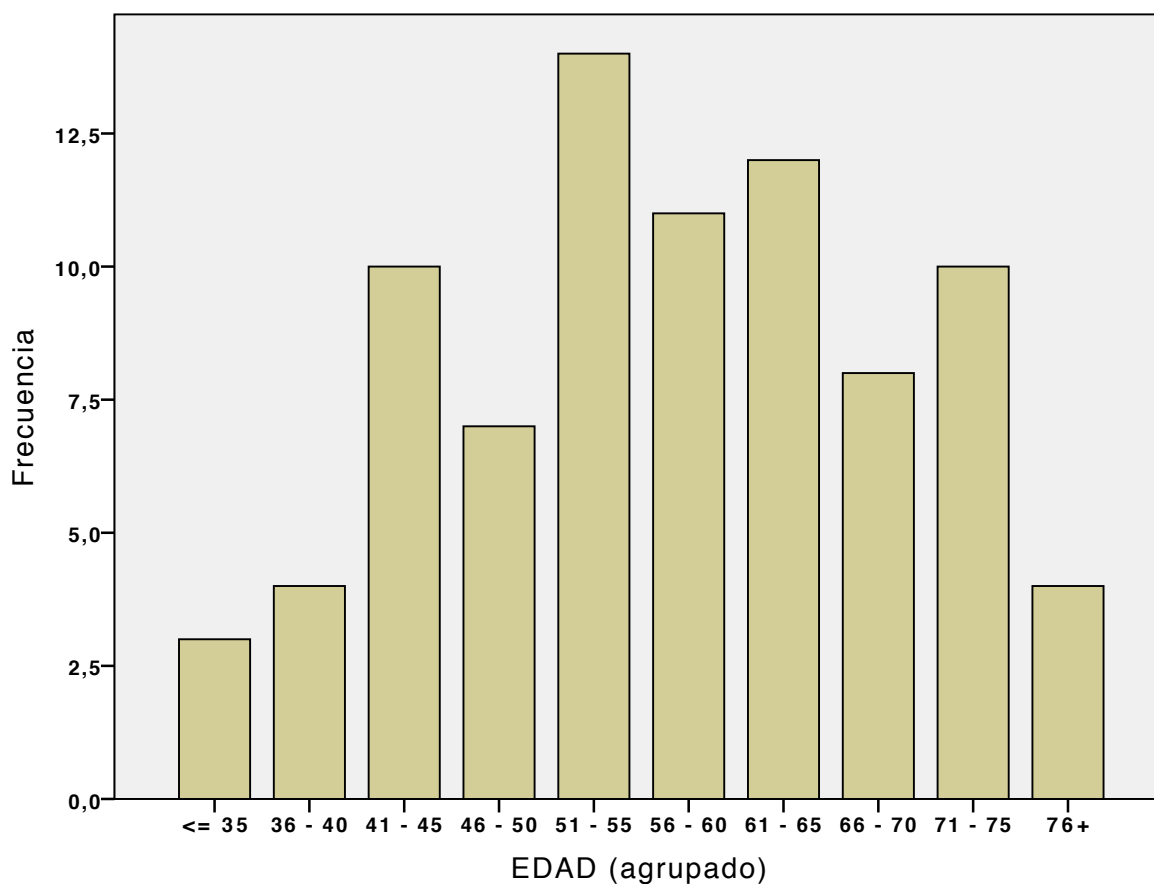
RESULTADOS

Se encontraron 83 casos de pacientes con cáncer de mama en el Hospital de Ginec Obstetricia “Luis Castelazo Ayala” que cumplieron con los criterios de inclusión para éste estudio.

En la tabla 4 se muestra la frecuencia por grupos de edad, observándose que el grupo de ≤ 35 años hubo sólo 3 pacientes y por el contrario, el grupo de 51-55 años presentó 14 pacientes. Ver tabla 4 y gráfica 1.

Grupos de edad	N pacientes	Porcentaje
≤ 35	3	3.6
36-40	4	4.8
41-45	10	12.0
46-50	7	8.4
51-55	14	16.9
56-60	11	13.3
61-65	12	14.5
66-70	8	9.6
71-75	10	12.0
76 +	4	4.8
Total	83	100.0

Tabla 4. Frecuencia por grupos de edad.



Gráfica 1. Muestra la frecuencia de los distintos grupos de edad en las pacientes del estudio.

En el análisis descriptivo se observaron que del total de 83 pacientes con ganglio centinela positivo en el estudio definitivo, 16 de ellas (19.3%) tuvieron discordancia ya que inicialmente fueron catalogadas como ganglio centinela negativo durante el examen transoperatorio; y 67 pacientes (80.7%) coincidieron con el diagnóstico inicial. Ver tabla 5.

	N Pacientes	Porcentaje
GC -	16	19.3
GC +	67	80.7
Total	83	100.0

Tabla 5. Frecuencia y porcentaje de ganglio centinela.

De las 83 pacientes con ganglio centinela positivo en el reporte histopatológico definitivo, 71 de ellas (85.5%) fueron reportadas como macrometástasis y 12 (14.5%) fueron micrometástasis. Ver tabla 6.

	N Pacientes	Porcentaje
Macrometástasis	71	85.5
Micrometástasis	12	14.5
Total	83	100.0

Tabla 6. Frecuencia de macro y micrometástasis en ganglio centinela.

El número de ganglios centinelas reportados como positivos en cada una de las pacientes estudiadas, del total de pacientes (83), en 72 de ellas (86.7%) se reportó sólo 1 ganglio centinela positivo, en 8 pacientes (9.6%) fueron 2 ganglios centinelas positivos y en 3 pacientes (3.6%) 3 ganglios centinelas positivos. Ver tabla 7.

	N Pacientes	Porcentaje
1	72	86.7
2	8	9.6
3	3	3.6
Total	83	100.0

Tabla 7. Número de ganglios centinelas por paciente.

Los tipos histológicos más frecuentes encontrados del total de pacientes, se reportaron 51 pacientes (61.4%) con carcinoma ductal, el siguiente por orden de frecuencia fue el tipo Mixto en 20 pacientes (24.1%), seguido del lobulillar en 11 pacientes (13.3%) y el menos frecuente fue el micropapilar encontrado sólo en 1 paciente (1.2%). Ver tabla 8.

Tipo	N Pacientes	Porcentaje
Ductal	51	61.4
Lobular	11	13.3
Micropapilar	1	1.2
Mixto	20	24.1
Total	83	100.0

Tabla 8. Tabla de frecuencia por tipo histológico.

Los grados histológicos por frecuencia fueron, de bajo grado en 28 pacientes (33.7%), grado intermedio 40 pacientes (48.2%) y de alto grado 15 pacientes (18.1%). Ver tabla 9.

Grado	N Pacientes	Porcentaje
0	12	14.5
1	16	19.3
2	40	48.2
3	15	18.1
Total	83	100.0

Tabla 9. Tabla de frecuencia de grado histológico.

Del total de pacientes del estudio, en 48 de ellas (57.8%) se encontró invasión linfovascular y en 35 (42.2%) se reportó como ausente. Ver tabla 10.

ILV	N Pacientes	Porcentaje
Negativo	35	42.2
Positivo	48	57.8
Total	83	100.0

Tabla 10. Tabla de frecuencia de invasión linfovascular.

Del total de pacientes del estudio, en la mayoría de ellas, 70 pacientes (84.3%) tuvieron RE positivos y en sólo 13 pacientes (15.7%) fueron RE negativos. Ver tabla 11.

RE	N Pacientes	Porcentaje
Negativo	13	15.7
Positivo	70	84.3
Total	83	100.0

Tabla 11. Tabla de frecuencia de receptores estrógeno.

Del total de pacientes del estudio, en 62 pacientes (74.7%) tuvieron RP positivo y en 21 (25.3%) fueron RP negativos. Ver tabla 12.

RP	N Pacientes	Porcentaje
Negativo	21	25.3
Positivo	62	74.7
Total	83	100.0

Tabla 12. Tabla de frecuencia de receptores progesterona.

Del total de pacientes del estudio, sólo en 27 pacientes (32.5%) fueron HER2neu positivo y en más de la mitad, en 56 (67.5%) fueron HER2neu negativo. Ver tabla 13.

	N Pacientes	Porcentaje
Negativo	56	67.5
Positivo	27	32.5
Total	83	100.0

Tabla 13. Tabla de frecuencia de Her2 neu

TABLAS DE CONTINGENCIA

Cuando se asociaron los ganglios metastásicos de la disección radical de axila (ganglios no centinela) y el tipo de metástasis del ganglio centinela no se observó una significancia estadística ($p=0.503$). Ver tabla 14.

GNC positivos	GC		Total
	Macrometástasis	Micrometástasis	
0	17	9	26
1	24	2	26
2	8	1	9
3	5	0	5
4	2	0	2
5	4	0	4
6	2	0	2
7	1	0	1
9	1	0	1
11	2	0	2
15	1	0	1
16	1	0	1
20	1	0	1
32	1	0	1
55	1	0	1
Total	71	12	83

Tabla 14. Tabla de asociación entre los ganglios metastásicos no centinela y el tipo de metástasis. $P = 0,503$

Se realizó análisis estadístico utilizando tablas de contingencia de dos por dos con tablas de anova encontrando significancia estadística cuando se asociaron las variables de tipo histológico y el número de ganglios positivos con un valor de $p= 0.026$. Ver tabla 15.

Tipo Histológico	Media	N	Desv. tip.
Ductal	2.55	51	5.194
Lobular	9.64	11	16.603
Micropapilar	3.00	1	
Mixto	1.80	20	2.067
Total	3.31	83	7.572

Tabla 15. Tabla de asociación entre el tipo histológico y el número de pacientes con ganglio no centinela metastásico. $P = 0.026$

Cuando se analiza el tamaño tumoral, se observa que el grupo con mayor número de pacientes con ganglio no centinela positivo es aquel con tamaño de 2 cm (18 pacientes) con una media de 3.11. Sin embargo, cuando se realiza el análisis estadístico no se encuentra significancia estadística ($p= 0.998$). Ver tabla 16.

Tamaño del tumor	Media	Numero	Desv. tip.
.80	1.00	1	
1.00	0.14	7	0.378
1.20	6.00	2	7.071
1.40	0.50	2	0.707
1.50	3.33	6	6.250
1.60	1.50	2	0.707
1.70	2.00	1	
1.80	0.33	3	0.577
2.00	3.11	18	2.928
2.10	1.50	2	0.707
2.20	3.00	1	
2.30	0.00	1	
2.50	8.86	7	20.391
2.60	1.00	2	.000
2.70	1.00	1	
2.80	3.00	1	
3.00	1.00	7	1.915
3.20	2.00	1	
3.30	1.50	2	.707
3.50	4.67	3	4.041
3.70	1.00	1	
4.00	5.75	4	9.500
4.50	7.50	2	10.607
5.00	6.60	5	14.206
5.50	6.00	1	
Total	3.31	83	7.572

Tabla 16. Asociación del tamaño tumoral con número de pacientes con ganglio centinela metastásico no centinela. P = 0.998

Al asociar los ganglios metastásicos de la disección radical de axila con el grado histológico se observa que la mayoría de ellas fue grado histológico 2 (40

pacientes) con una media de 2.15, sin embargo no se observa significancia estadística, con un valor de $p= 0.075$.

Ver tabla 17.

Grado histológico	Media	N	Desv. tip.
	8.25	12	16.097
1	1.81	16	2.738
2	2.15	40	3.325
3	4.07	15	8.093
Total	3.31	83	7.572

Tabla 17. Asociación del grado histológico y número de pacientes con ganglio centinela metastásico no centinela. P = 0.075

Al asociar los ganglios metastásicos de la disección radical de axila con la invasión linfovascular se observa que en 48 pacientes estuvo presente y en 35 ausente, y en el análisis se observa con significancia estadística, con un valor de $p= 0.036$.

Ver tabla 18.

Invasión linfovascular	Media	N	Desv. tip.
Negativo	1.29	35	2.122
Positivo	4.79	48	9.565
Total	3.31	83	7.572

Tabla 18. Asociación de la invasión linfovascular y número de pacientes con ganglio centinela metastásico no centinela. P = 0.036

Al asociar los ganglios metastásicos de la disección radical de axila con los receptores de estrógenos se observa que en la mayoría de las pacientes (70) estuvo presente, sin embargo en el análisis se observa sin significancia estadística, con un valor de $p= 0.935$.

Ver tabla 19.

Receptor Estrógenos	Media	N	Desv. tip.
Negativo	3.15	13	8.716
Positivo	3.34	70	7.411
Total	3.31	83	7.572

Tabla 19. Asociación de RE y número de pacientes con ganglio centinela metastásico no centinela. P = 0.935

Al realizar asociación entre los ganglios metastásicos de la disección radical de axila con los receptores de progesterona se observa que en la mayoría de las pacientes (62) estuvo presente, sin embargo en el análisis se observa sin significancia estadística, con un valor de $p = 0.936$. Ver tabla 20.

Receptor Progesterona	Media	N	Desv. tip.
Negativo	3.43	21	7.554
Positivo	3.27	62	7.640
Total	3.31	83	7.572

Tabla 20. Asociación de RP y número de pacientes con ganglio centinela metastásico no centinela. P = 0.936

Al realizar asociación entre los ganglios metastásicos de la disección radical de axila con receptor para Her2neu se observa que en la mayoría de las pacientes (56) estuvo negativo, sin embargo en el análisis se observa sin significancia estadística, con un valor de $p = 0.118$. Ver tabla 21.

Her2neu	Media	N	Desv. tip.
Negativo	2.41	56	3.981
Positivo	5.19	27	11.913
Total	3.31	83	7.572

Tabla 21. Asociación de Her2neu y número de pacientes con ganglio centinela metastásico no centinela. P = 0.118

DISCUSIÓN

Durante la última década, la disección del ganglio centinela ha surgido como una alternativa mínimamente invasiva, sin embargo, la función de la disección axilar ha ido evolucionando a medida que los investigadores han puesto en duda su beneficio.

Además se ha visto en la literatura que aproximadamente el 40% de las pacientes con ganglio centinela positivo tiene el riesgo de tener enfermedad residual en axila.²²

Sin embargo, los resultados de éste estudio demuestran que el 100% de las pacientes incluidas con ganglio centinela positivo tenían además afectación de 1 ó más ganglios no centinelas.

A través del tiempo se han intentado evaluar distintas características o factores predictores de metástasis en los ganglios axilares, los que principalmente se han descrito son los histopatológicos, como el tamaño tumoral, macrometástasis en ganglio centinela, grado de diferenciación, histología, presencia de invasión linfovascular o de receptores hormonales o Her2neu. Zgajnar y col. Observaron además que en aquellas pacientes con evaluación ultrasonográfica previa así como no afectación ganglionar demostrado por éste medio tienen una probabilidad muy baja de encontrar afectación ganglionar.¹⁹

Hwang y col. demostraron que un tamaño tumoral > a 2 cm, (T2, T3 y T4 se asociaron con ganglios no centinelas positivos en el 54%, 77% y 80% respectivamente), foco de metástasis del ganglio centinela > 2 mm y la presencia de invasión linfovascular (con una probabilidad mayor al 50% de afectación a ganglios no centinelas) son factores pronósticos independientes para predecir enfermedad en el resto de ganglios no centinelas.¹⁶

En nuestro estudio se evaluaron las mismas características histopatológicas tanto tumorales como de inmunohistoquímica para predecir metastasis en los ganglios no centinela posterior a ser diagnosticado el ganglio centinela positivo para metastasis.

Sin embargo nuestros resultados difieren con lo expuesto en la literatura, ya que los únicos dos factores que tuvieron valor significativo en su asociación con las metastasis ganglionares no centinela fue el tipo histológico, (ductal) ($p=0.026$) y la presencia de invasion linfovascular ($p=0.036$). Sin embargo, cabe mencionar que el subtipo histológico más común asociado a presencia de metásis ganglionares, fue el ductal, con lo cual creemos se deba principalmente a su alta frecuencia en cancer de mama en general.

Es importante conocer que en la actualidad existen características de origen molecular las cuales se asocian a un aumento en la probabilidad de metastasis ganglionares, ésto, independientemente del tamaño tumoral o del resto de características hstopatológicas.

CONCLUSIONES

Ante los resultados obtenidos en ése estudio podemos concluir que los únicos dos factores histopatológicos que nos pueden ayudar a la predicción de metástasis en ganglios no centinelas son el tipo histológico y la invasión linfovascular.

Sin embargo, hace falta realizar más estudios para la evaluación molecular de cada tumor, ya que en la actualidad éstos factores se consideran de mucho mayor peso para predecir pronóstico en las pacientes.

BIBLIOGRAFIA

1. Tanis, PJ, Omgo, E. Nieweg, O.E. Valdés O.R., Rutgers, E and Kroon, B.R. History of sentinel node and validation of the technique Breast Cancer Res 2001, 3:109–112
2. Lyman GH, Giuliano AE, Somerfield MR, et al. American Society of Clinical Oncology guideline recommendations for sentinel lymph node biopsy in early-stage breast cancer. J Clin Oncol. 2005;23:7703–20.
3. Giuliano AE, McCall L, Beitsch P et al. Locoregional recurrence after sentinel lymph node dissection with or without axillary dissection in patients with sentinel lymph node metastases: the American College of Surgeons Oncology Group Z0011 randomized trial. Ann. Surg. 252(3), 426–432; discussion 432–423 (2010).
4. Jennifer L.G., MD, and Mark D.P., MD. Breast Cancer Screening in Women at Average Risk and High Risk Obstet Gynecol 2010; 116:1410–21.
5. Aebi S. Davidson T. Gruber G. Cardoso F. Primary breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up Ann Oncology 22 (Supl. 6): vi12–vi24, 2011
6. NCI. Breast Cancer Prevention (modificado 29/03/2012, 12 páginas en pantalla) URL: <http://www.cancer.gov/cancertopics/pdq/prevention/breast/HealthProfessional>.
7. American College of Obstetricians and Gynecologists. Breast cancer screening. Practice bulletin Obstet Gynecol 2011;118 (2):372-82.
8. Norma Oficial Mexicana NOM-041-SSA2-2002, Para la prevención, diagnóstico, tratamiento, control y vigilancia epidemiológica del cáncer de mama. (publicado 17 septiembre, 2003, 43 páginas en pantalla) URL: <http://www.salud.gob.mx/unidades/cdi/nom/041ssa202.html>

9. Malhotra GK, Zhao X, Band H, Band V. Histological, molecular and functional subtypes of breast cancers *Cancer Biol Ther*. 2010 November 15;10(10):955-960.
10. Elston, C.W. and Ellis I.O. (1991) Pathological prognostic factors in breast cancer. I. The value of histological grade in breast cancer: experience from a large study with long-term follow-up. *Histopathology*, 19, 403-10.
11. Collins, CD. The sentinel node in breast cancer *Cancer Imaging* (2008) 8, S10_S18.
12. Pechlivanides, G. Vassilaros, D. Tsimpanis, A. Apostolopoulou, A. Vasilaros, S. Sentinel Node Biopsy for Breast Cancer Patients: Issues for Discussion and Our Practice. *Path Res Int* 2011;1-8
13. Van Deurzen C.H.M. et al. The Microanatomic Location of Metastatic Breast Cancer in Sentinel Lymph Nodes Predicts Nonsentinel Lymph Node Involvement *Ann Surg Oncol* 15(5):1309–1315
14. American Joint Committee on Cancer (AJCC) 7th Edition. Breast Cancer Staging (2 páginas en pantalla) URL: <http://www.cancer.org/Cancer/BreastCancer/DetailedGuide/breast-cancer-what-is-breast-cancer>
15. Van Zee KJ, Manasseh DM, Bevilacqua JL, et al. A nomogram for predicting the likelihood of additional nodal metastases in breast cancer patients with a positive sentinel node biopsy. *Ann Surg Oncol* 2003; 10:1140–51.
16. Hwang RF, Krishnamurthy S, Hunt KK, et al. Clinicopathologic factors predicting involvement of nonsentinel axillary nodes in women with breast cancer. *Ann Surg Oncol* 2003;10:248–54.
17. Saidi RF, Dudrick PS, Remine SG, Mittal VK. Nonsentinel lymph node status after positive sentinel lymph node biopsy in early breast cancer. *Am Surg* 2004;70:101–5.

18. Degnim AC, Reynolds C, Pantvaitya G, et al. Nonsentinel node metastasis in breast cancer patients: assessment of an existing and a new predictive nomogram. *Am J Surg* 2005;190:543–50.
19. Barranger E, Coutant C, Flahault A, et al. An axilla scoring system to predict non-sentinel lymph node status in breast cancer patients with sentinel lymph node involvement. *Breast Cancer Res Treat* 2005;91:113–9.
20. Pal A, Provenzano E, Duffy SW, et al. A model for predicting nonsentinel lymph node metastatic disease when the sentinel lymph node is positive. *Br J Surg* 2008;95:302–9.
21. Kohrt HE, Olshen RA, Bermas HR, et al. New models and online calculator for predicting non-sentinel lymph node status in sentinel lymph node positive breast cancer patients. *BMC Cancer* 2008;8:66.
22. Cho J, Han W, Lee JW, et al. A scoring system to predict nonsentinel lymph node status in breast cancer patients with metastatic sentinel lymph nodes: a comparison with other scoring systems. *Ann Surg Oncol* 2008;15:2278–86.
23. Coufal O, Pavlik T, Fabian P, et al. Predicting Non-sentinel lymph node status after positive sentinel biopsy in breast cancer: what model performs the best in a Czech population? *Pathol Oncol Res* 2009.
24. Perhavec A, Perme MP, Hocevar M, et al. Ljubljana nomograms for predicting the likelihood of non-sentinel lymph node metastases in breast cancer patients with a positive sentinel lymph node. *Breast Cancer Res Treat* 2010;119:357–66.
25. Straver ME, Meijnen P, Van Tienhoven G et al. Role of axillary clearance after a tumor-positive sentinel node in the administration of adjuvant therapy in early breast cancer. *J. Clin. Oncol.* 28(5), 731–737 (2010).



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

DIRECCIÓN DE PRESTACIONES MÉDICAS
Unidad de Educación, Investigación y Políticas de Salud
Coordinación de Investigación en Salud

Dictamen de Autorizado

Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud 3606
HOSPITAL DE GINECO OBSTETRICIA NUM. 4 LUIS CASTELAZO AYALA, D.F. SUR

FECHA 12/11/2012

DR. URIBAN ISRAEL AGUILAR GALLEGOS

P R E S E N T E

Tengo el agrado de notificarle, que el protocolo de investigación con título:

FACTORES PREDICTIVOS PARA METÁSTASIS EN GANGLIOS NO CENTINELA, EN PACIENTES CON GANGLIO CENTINELA POSITIVO

que usted sometió a consideración de este Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud, acuerdo con las recomendaciones de sus integrantes y de los revisores, cumple con la calidad metodológica y requerimientos de ética y de investigación, por lo que el dictamen es **A U T O R I Z A D O**, con el número de registro institucional:

Núm. de Registro
R-2012-3606-29

ATENTAMENTE

DR. OSCAR ARTURO MARTÍNEZ RODRÍGUEZ

Presidente del Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud No. 3606

IMSS