



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

UNIDAD MEDICA DE ALTA ESPECIALIDAD No 4

“LUIS CASTELAZO AYALA”

**UTILIDAD DEL ESTUDIO TRANSOPERATORIO DE GANGLIO CENTINELA PARA EL
DIAGNOSTICO DE METASTASIS AXILARES EN CANCER DE MAMA**

TESIS

PARA OBTENER EL GRADO DE ESPECIALISTA EN GINECOLOGIA ONCOLOGICA

PRESENTA:

LIZBETH HANAYANSI FLORES RUIZ

TUTORES:

DR. JULIO CESAR GONZALEZ ALEMAN

DR VICTOR ALBERTO OLGUIN CRUCES

MEXICO DISTRITO FEDERAL

ENERO DEL 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.

Dr. Oscar Martinez Rodriguez

Director General

UMAE Hospital "Luis Castelazo Ayala"

Dr. Juan Carlos Martinez Chéquer

Director de Educacion e Investigacion en Salud

UMAE Hospital "Luis Castelazo Ayala"

Dr. Julio Cesar Gonzalez Aleman

Medico Adscrito al Servicio de Oncologia de Mama

UMAE Hospital "Luis Castelazo Ayala"

Dr Victor Alberto Olguin Cruces

Medico Adscrito al Servicio de Anatomia Patologica

UMAE Hospital "Luis Castelazo Ayala"

AGRADECIMIENTOS

A MI PADRE: Gracias por estar en todo momento desde los mejores hasta los peores a mi lado, por el apoyo moral y la fortaleza necesaria para continuar y nunca dejar las cosas de lado y sobre todo por darme la entereza que fue necesaria para nunca abandonar las cosas a pesar de lo difícil del camino. Gracias papá por darme lo bueno que tengo.

A MI MADRE Y MIS HERMANOS: Gracias por estar conmigo siempre, nunca dejarme flaquear y por darme apoyo cuando fue necesario.

A MIS ASESORES DR. JULIO CESAR GONZALEZ ALEMAN Y VICTOR ALBERTO OLGUIN CRUCES: Especialmente gracias a ustedes porque sin su apoyo no podría existir este trabajo.

A MI AMIGO SOCRATES: Gracias por todo por escucharme por estar para mi cuando lo necesite y por enviarme con el mejor guía espiritual que he tenido en mi vida (Don Gonzalo)... De no ser por ti y por él yo no seguiría aquí. Gracias a los dos por todo siempre.

ÍNDICE

Resumen	1
Antecedentes	4
Material y métodos	9
Resultados	10
Discusión	12
Conclusiones	14
Anexos	16
Bibliografía	23

UTILIDAD DEL ESTUDIO TRANSOPERATORIO DE GANGLIO CENTINELA PARA EL DIAGNOSTICO DE METASTASIS AXILARES EN CANCER DE MAMA.

RESUMEN

En México el cáncer de mama es el tumor más frecuente con 13 939 casos nuevos por año y también es la primera causa de muerte por cáncer con 5217 defunciones, por lo que es vital una detección oportuna para poder brindar a las pacientes un diagnóstico y tratamiento adecuados, por lo que se han desarrollado técnicas con menor morbilidad para la detección y correcta etapificación axilar, entre las que destaca la biopsia de ganglio centinela

OBJETIVOS. Conocer la utilidad de la biopsia trans operatoria del ganglio centinela para el diagnóstico de metástasis axilares en pacientes con cáncer de mama.

MATERIAL Y METODOS. Se realizó un estudio observacional, retrospectivo, transversal y comparativo para determinar la utilidad del estudio trans operatorio de ganglio centinela en el hospital de Gineco-obstetricia No. 4. "Luis Castelazo Ayala", evaluando la presencia o ausencia de metástasis y comparándolo con el estudio definitivo, obteniendo sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo, valor predictivo negativo, falsos positivos y falsos negativos.

RESULTADOS. Se realizaron en total 277 estudios trans operatorio y definitivo de ganglio centinela del 1° de enero del 2009 al 31 de enero del 2013. La exactitud de la evaluación transquirúrgica del ganglio centinela en nuestro hospital fue la siguiente: sensibilidad del 94.4%, especificidad 90.2%, valor predictivo positivo 77%, valor predictivo negativo 97.9%, falsos negativos 5.6%, falsos positivos 9.8%, concordancia del 91.3%, prevalencia del 25.8%

CONCLUSIONES. La biopsia de ganglio centinela con estudio trans operatorio tiene una utilidad probada, así como un rango de error y acierto aceptables, representando un estudio con una utilidad determinante para la etapificación axilar en cáncer de mama.

USEFULNESS OF THE INTRAOPERATIVE STUDY OF SENTINEL LYMPH NODE FOR DIAGNOSIS OF AXILLARY METASTASES IN BREAST CANCER.

ABSTRACT

In Mexico, breast cancer is the most common cancer with 13,939 new cases per year and is the leading cause of death from cancer in 5217 deaths, so early detection is vital in order to provide patients with a diagnosis and treatment appropriate, so that techniques have been developed with less morbidity for the detection and accurate axillary staging, among which the sentinel node biopsy.

OBJECTIVES. To determine the utility of the trans surgical biopsy of the sentinel node for diagnosing axillary metastases in patients with breast cancer.

MATERIALS AND METHODS. We performed an observational, retrospective, cross-sectional comparative study to determine the usefulness of intra-operative sentinel node in Gynecology and Obstetrics Hospital No. 4. "Luis Castelazo Ayala", assessing the presence or absence of metastases and comparing it to the final study, obtaining sensitivity, specificity, positive predictive value, negative predictive value, false positives and false negatives.

RESULTS. There were a total of 277 studies and final intra-operative sentinel node from January 1st 2009 to January 31st 2013. The accuracy of sentinel node evaluation transquirúrgica in our hospital was as follows: sensitivity 94.4%, specificity 90.2%, positive predictive value 77%, negative predictive value 97.9%, 5.6% false negatives, false positives 9.8%, accuracy 91.3 % prevalence of 25.8%

CONCLUSIONS. The sentinel node biopsy with intra-operative study has proven utility as well as a range of acceptable error and success, representing a study with a utility for determining axillary staging in breast cancer.

UTILIDAD DEL ESTUDIO TRANSOPERATORIO DE GANGLIO CENTINELA PARA EL DIAGNOSTICO DE METASTASIS AXILARES EN CANCER DE MAMA.

2. AUTORES: 1.- Dra. Lizbeth Hanayansi Flores Ruiz, Residente de sexto año en la especialidad de Ginecología Oncológica. 2.- Dr. Julio Cesar González Alemán. Médico de base adscrito al servicio de Oncología Mamaria del hospital de Gineco-Obstetricia No. 4 "Luis Castelazo Ayala". 3.- Dr. Víctor Alberto Olgúin Cruces. Médico de base adscrito al servicio de Anatomía Patológica del Hospital de Gineco-Obstetricia No. 4. "Luis Castelazo Ayala"

3.-SERVICIO: Servicio de Oncología Mamaria del Hospital de Gineco-Obstetricia No. 4. "Luis Castelazo Ayala".

ANTECEDENTES.

La técnica de detección del ganglio centinela (GC) fue descrita en 1992 en pacientes con melanoma, y desde entonces se utiliza como método habitual para la etapificación de estos enfermos [1]. Esta técnica se basa en la detección mediante un contraste del primer ganglio de drenaje de una neoplasia. Krag comenzó a aplicar el sistema de detección con Tecnecio al carcinoma de mama en 1993 [2]. En la actualidad el estudio del ganglio centinela está siendo evaluado en pacientes con axila clínicamente negativa, para determinar el grado de afectación de los ganglios axilares, es decir la presencia o no de metástasis axilares. Con el estudio del GC se intenta reemplazar a la resección axilar y reducir así la alta morbilidad de ésta. Como el grado de afectación de los ganglios linfáticos axilares, junto con el tamaño tumoral son los dos principales factores pronósticos para el cáncer de mama [3,4], resulta necesario que el ganglio centinela sea un reflejo fidedigno del grado de afectación axilar metastásica. Para que el estudio del GC refleje con fiabilidad el estadio de la enfermedad, éste no puede limitarse a un único corte que no abarca más de 5 micras de tejido y que no representan más del 1% de un ganglio de 1cm de diámetro, tal y como precisa Dowlatshahi [5]. Muchos trabajos retrospectivos y prospectivos, han evidenciado que resulta necesario el establecimiento de un protocolo de cortes seriados y estudios de inmunohistoquímica con queratinas para la detección de metástasis ocultas [5-9].

El estado histopatológico de los ganglios linfáticos axilares parece ser el más importante factor predictivo independiente de la sobrevida y riesgo de recurrencia en el cáncer de mama [11]. La biopsia de ganglio linfático centinela ha surgido como una alternativa para estadificar los niveles I y II de la disección axilar. En manos experimentadas la biopsia del ganglio centinela puede ser realizada con altos rangos de identificación y bajos índices de falsos negativos [12,13].

Aproximadamente el 30% de los pacientes con estadio clínico T1 o T2 de cáncer de mama tendrán evidencia patológica de metástasis axilares [12,14]. Aunque algunos centros han decidido diferir el análisis del ganglio centinela trans operatorio, se han utilizado como análisis los cortes congelados como examen rutinario para guiar la decisión para realizar disección axilar inmediatamente en pacientes con ganglios linfáticos positivos.

En varios estudios se ha observado una sensibilidad de 67.9% al 99%, especificidad de 99.3% al 100%, valor predictivo positivo de 97.3, y valor predictivo negativo de 89.8% [10].

La examinación del ganglio centinela en el estudio trans operatorio tiene el beneficio de brindar al cirujano y al paciente la oportunidad para obviar la disección axilar si el ganglio linfático es negativo en el mismo momento de la cirugía [15–20].

Aunque el análisis de los cortes congelados se piensa que es inaceptable para el uso rutinario, se ha utilizado para identificar micro metástasis en melanoma [21], varios centros hospitalarios han reportado resultados utilizando cortes congelados para cáncer de mama. Más aún los resultados sugieren que el análisis de los cortes congelados puede mejorar la detección de focos o metástasis ganglionares mayores de 2 mm en tamaño.

Es razonable esperar que los cortes congelados detectaran cualquier tipo de metástasis visto en los cortes definitivos o con métodos de inmunohistoquímica. Entonces cuando se refiere un resultado trans operatorio de un corte congelado “Falso-negativo” este no debe ser malinterpretado como negativo. Es un hecho que el análisis selectivo de una porción del ganglio centinela es realizado en el estudio trans operatorio y el resto del tejido sobrantes se reserva para los cortes en el estudio definitivo de la pieza quirúrgica donde un pequeño volumen de tumor puede existir.

En varios estudios se muestra el porcentaje de falsos negativos que a continuación se presenta, Higston [18] presentó 18% de falsos negativos, Turner [15] el 26.3%, Veronesi [16] el 5.5%, Zurrid [17] el 32%, Canavese [20] el 27%, Van diest [24] el 13%, Rahusen [22] el 43%, Weiser [19] el 42% y Chao [10] el 32%

A pesar de tales limitaciones dos terceras partes de los pacientes con metástasis en el ganglio linfático centinela pueden ser identificados en cortes congelados evitando a las pacientes la necesidad de ser re operadas de linfadenectomía axilar.

Varios factores clínicos y patológicos pueden afectar la veracidad del diagnóstico del corte congelado en el estudio trans operatorio del ganglio centinela. Por ejemplo metástasis ganglionar de un carcinoma lobular, son generalmente más difíciles de visualizar que los carcinomas ductales. Turner et al [15] no encontraron diferencia significativa estadística en el valor predictivo negativo de los falsos negativos entre el carcinoma ductal (8.5%) y lobular (8%). Weiser et al [19] reportó que con un incremento del tamaño tumoral el rango de falsos negativos para el análisis del corte congelado, disminuyó de 60% para tumores en estadio T1 al 23% para tumores en estadio T2.

La técnica histológica puede afectar la exactitud del análisis del estudio trans operatorio. Uno es el concerniente con el análisis del corte congelado, el cual el tumor metastásico puede perderse durante el proceso del corte, llevando a un diagnóstico erróneo por una técnica subóptima. Sin embargo este pequeño riesgo puede ser minimizado cuando empleamos técnicas apropiadas y tenemos una adecuada experiencia [15,22–25]. Turner et al [15] Resume que existe una correlación entre el número de niveles de cortes congelados examinados y el rango de exactitud. En ese estudio, menciona que dos niveles de cortes congelados pueden mejorar el valor predictivo negativo y el grado de exactitud. Veronesi [16] reporta un “método exhaustivo de sección del corte congelado trans operatorio” de detección mejorando significativamente sobre el rango de falsos negativos. En una evaluación previa [17] consistió de tres secciones de la mitad de un ganglio linfático, resultando de un rango de Falsos negativos de 32.1%. Los nuevos métodos promedian de 40 a 50 minutos y de 40 a 60 secciones de cada ganglio linfático [16]. Tal rango de Falsos negativos se reducen drásticamente al 5.5% con esta técnica. Desafortunadamente esto puede resultar impráctico para su aplicación en varias instituciones. En cuanto a la experiencia de los patólogos, dos estudios han sugerido que mejora la exactitud correlacionado con la experiencia individual [15,22].

Se han reportado escasos casos de falsos positivos en los resultados de cortes congelados. A los pacientes se les realizó disección completa de axila que no debería de haberse realizado. Un solo resultado falso positivo fue debido a un nevo benigno entre 890 pacientes en el Memorial Sloan-Kettering ha sido reportado por Weiser et al [19]. En el John Wayne Cancer Center, todos los estudios trans operatorios “indeterminados” son reportados como “negativos” en el corte congelado para protegerse contra un resultado Falso positivo [15]. Los resultados atípicos o sospechosos representan el 2% de los casos. En dos de cinco casos indeterminados, el resultado final con Hematoxilina y eosina e inmunohistoquímica resulto negativo y reveló que se trataba de histiocitos reactivos, linfocitos y células endoteliales como la causa de confusión. En la experiencia los resultados indeterminados ocurrieron más frecuentemente con impronta citológica que con corte congelado; un rango de Falsos positivos del 1% ha sido reportado por la técnica de impronta citológica. La citología por impronta o extendido celular de los ganglios linfáticos ha sido descrita como un método útil de evaluación de los ganglios centinela [25,26]. Turner et al [15] ha reportado resultados menos óptimos comparándolo con cortes congelados, mientras Rubio et al [26] ha reportado resultados excelentes (98% de exactitud con 3% de rango de falsos negativos) con solo este método. Un método por el cual el corte de la superficie del ganglio linfático es raspado por una hoja de bisturí y posteriormente extendido en una laminilla ha mostrado tener mejores resultados que con la impronta citológica rutinaria. [27]. Este método no es aplicado universalmente como el de corte congelado, ya que este requiere de experiencia como citopatólogo para su interpretación.

El análisis de inmunohistoquímica con la tinción de citoqueratina para el ganglio centinela en el cáncer de mama se ha polarizado. Quienes se han opuesto al uso del análisis inmunohistoquímico creen que esta técnica detecta pequeños grupos de células positivas para citoqueratina que no son clínicamente significativas. Algunos autores han propuesto que tales células en el ganglio centinela pueden no representar células metastásicas [28]. Arriba del 12% de pacientes con carcinoma ductal in-situ sin micro-invasión, han resultado tener positividad en el estudio inmunohistoquímico del ganglio

centinela el cual ciertamente presenta un sobreestimado de la población de pacientes con esta enfermedad en quienes se debería esperar desarrollaran metástasis ganglionar (1 a 2%). Tales preocupaciones llevan a un consenso con miembros del American College of Surgeons and the College of American Pathologists los cuales recomiendan que las micro metástasis son definidas como depósitos tumorales menores o igual a 2mm en la tinción con Hematoxilina y eosina. Los colegios concuerdan que la tinción con citoqueratina no debería ser utilizada fuera de un tratamiento clínico con respecto a la disección axilar o quimioterapia neoadyuvante. Al menos dos grandes trabajo multicéntricos, el ACOSOG Z0010 y el National Surgical Adjuvant Breast Program (NSABP) B-32 están evaluando el análisis con citoqueratina prospectivamente. En algunas instituciones se ha eliminado el uso de la citoqueratina por inmunohistoquímica.

Aunque, la inmunohistoquímica ultrarrápida trans operatoria es un método descrito [29], este aumenta el costo, el tiempo y tiene muchos resultados confusos. Si la citoqueratina fuera utilizada solamente para encontrar “una aguja en un pajar” y confirmar la definitiva presencia de enfermedad metastásica en los cortes por Hematoxilina y eosina, esta debería probar su utilidad.

Los cortes congelados en el análisis trans operatorio son generalmente bien diagnosticados en el ganglio centinela para cáncer de mama y pueden ser utilizados para determinar la necesidad de disección axilar. Los resultados del trans operatorio fasos negativos tienden a ocurrir en los pacientes con micro metástasis. El pequeño riesgo de resultados falsos positivos debe ser reconocido. En esta serie 68% (36 de 53) de los pacientes que necesitaban disección axilar fueron sujetas a una segunda intervención quirúrgica [10].

MATERIAL Y MÉTODOS.

Se realizó un estudio observacional, retrospectivo, transversal y comparativo para determinar la utilidad de la biopsia trans operatoria del ganglio centinela para el diagnóstico de metástasis ganglionares axilares en el servicio de Anatomía Patológica del hospital de Gineco-obstetricia No. 4. "Luis Castelazo Ayala" de año 2009 a 2012, considerando la presencia o ausencia de metástasis así como la presencia de macro y micro metástasis.

A partir de la comparación de ambos estudios se obtuvo la sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y valor predictivo negativo mediante tablas de 2x2.

Se consultaron los expedientes clínicos del archivo de dicho hospital que cuenten con todos los elementos requeridos para la obtención de los datos que a continuación se señalan: nombre, edad, diagnóstico de biopsia trans operatoria del ganglio centinela así como el resultado definitivo.

Se realizó el protocolo de ganglio centinela, el cual consta de la inyección peri areolar o peritumoral de colorante linfótrofo tal como azul patente o azul de metileno, la búsqueda intencionada del primer relevo ganglionar teñido y posterior envió a trans operatorio en el departamento de anatomía patológica, donde se recibe la muestra ganglionar en fresco, se corta por la mitad el espécimen y se hacen improntas. Posteriormente se tiñe con H.E. si la impronta resulta negativa, los fragmentos de ganglios linfáticos se fijan en formol, en caso de que la impronta resulte sospechosa o positiva, se procede a hacer estudio con cortes congelados. Realizando cortes seriados de 2 a 3 mm del ganglio linfático y se sumergen en formol por 24hrs, se incluyen los fragmentos en la misma capsula para pasar a la técnica de inclusión de parafina, donde se cortan 10 niveles de 5 micras cada uno, separados por 30 micras. Finalmente se analizan en el microscopio para la búsqueda de metástasis ganglionares.

RESULTADOS

Se realizaron en total 277 estudios trans operatorio y definitivo de ganglio centinela en cáncer de mama del 1° de enero del 2009 al 31 de enero del 2013 en el servicio de oncología de mama y anatomía patológica del Hospital de Ginecología y Obstetricia Luis Castelazo Ayala. Del total de pacientes en el estudio, se excluyeron dos por datos incompletos, resultando en 275 estudios trans operatorios y definitivo de ganglio centinela.

Se utilizó impronta y corte congelado, con tinción HyE, para el estudio trans operatorio del ganglio centinela, el cual debía estar teñido de azul patente o azul de metileno, para considerarlo adecuado.

Los pacientes con los dos estudios positivos fueron 67, 20 con trans operatorio positivo y definitivo negativo, 4 con trans operatorio negativo y definitivo positivo y 184 con ambos estudios negativos.

La media de edad de las pacientes fue de 55.8 años, con un rango de 16 años a 89 años. El número de ganglios centinela obtenidos en el trans operatorio, fue de 1 a 7 ganglios y en el estudio definitivo de 1 a 3 ganglios. Los pacientes con ganglios positivos con macro metástasis fue de 73 y micro metástasis de 14, dando un total de 87 pacientes (graficas 1 y 1.1, tabla 2).

Se realizó la evaluación y comparación del estudio trans operatorio versus el definitivo histopatológico para evaluar la exactitud de la evaluación transquirúrgica del ganglio centinela en nuestro hospital y servicio, tanto de patología, como de oncología de mama, con los siguientes resultados: sensibilidad del 94.4%, especificidad 90.2%, valor predictivo positivo 77%, valor predictivo negativo 97.9%, falsos negativos 5.6%, falsos positivos 9.8%, concordancia del 91.3%, prevalencia del 25.8% (tabla 3).

De los ganglios centinela evaluados se obtuvo un total de 87 pacientes con ganglio positivo en estudio definitivo, de los cuales resultaron un total de 20 falsos negativos, de ellos 12 con micro metástasis y 8 con macro metástasis (tabla 2, grafica 2 y 2.1) y 4 falsos positivos, con una proporción de falsos positivos de 9.8% y falsos negativos de 5.6% (tabla 4 y gráfica 4 y 4.1, tabla 5 y grafica 5).

DISCUSIÓN

La técnica de ganglio centinela en cáncer de mama ha demostrado ser un procedimiento adecuado para la evaluación axilar, representando hasta en el 90.7% el estado de la axila, además de ser un técnica con mínima invasión y menor morbilidad para las pacientes con cáncer de mama en etapas iniciales, disminuyendo así la necesidad de realizar una disección radical de axila innecesaria [5 – 10, 30]. La evaluación transquirúrgica del ganglio centinela, puede realizarse por medio de corte congelado o impronta, con tinción HyE e idealmente inmunohistoquímica, para la evaluación de micro metástasis [6, 31, 36, 37]. De acuerdo a Karum et al, la sensibilidad y especificidad para el ganglio centinela evaluada con impronta como método único es del 75 y 100%, con un valor predictivo positivo del 95 % y falsos negativos del 4.9% [31]; mientras que para Mullenix y Guido varían la sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y proporción de falsos negativos entre el 100 – 62%, 100 – 98.4%, 100 – 88 %, y 9.4% respectivamente [31, 32].

El corte congelado es evaluado de forma independiente por Jensen, Chan y Van der Vrande con sensibilidad del 71.6 – 61%, especificidad 100%, exactitud del 88%, con detección de falsos negativos 38.4%, este último asociado a macro metástasis en un 2.4%, micro metástasis 57.7% y células tumorales aisladas en 94.4% [31, 32, 33, 36, 37]. La exactitud en el corte congelado varía dependiendo del tamaño de las metástasis, con macro metástasis de un 90% y micro metástasis al 18% [33, 36].

La detección de ganglio centinela positivo para metástasis con técnica de HyE sola, tiene una especificidad del 73.5%, inmunohistoquímica 75.5%, citología 51%, mientras que la combinación de dos o más técnicas mejora la sensibilidad, con HyE e inmunohistoquímica la sensibilidad asciende al 83.7%, con detección de micro y macro metástasis del 100 al 81.5% y 5 al 35%, respectivamente [32, 34].

Los resultados obtenidos en nuestro estudio son muy similares a los reportados en la literatura, con valores de sensibilidad del 94.4%, especificidad del 90.2%, valor predictivo positivo 77%, valor predictivo negativo 97.9%, falsos negativos del 5.6% y concordancia por arriba de lo esperado y reportado en la literatura del 91.3%. Por otro lado, se presenta un valor no considerado en otros estudios, los resultados falsos positivos, que en este caso corresponden al 9.8% y representan 4 pacientes del total de la muestra, esta variación puede considerarse por problemas en la interpretación histológica (ver tabla 6).

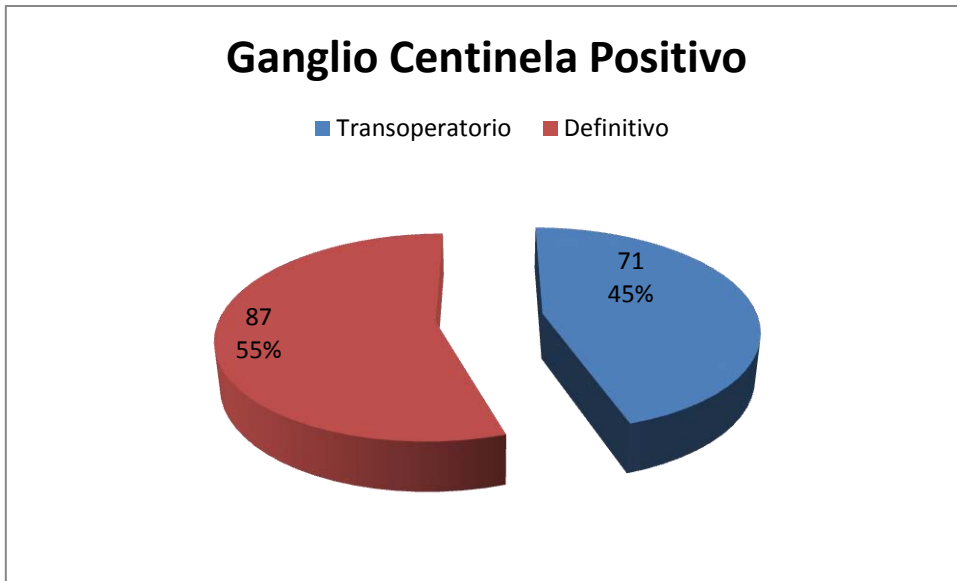
CONCLUSIONES

- El estudio trans operatorio del ganglio centinela en cáncer de mama es un método adecuado, con mínima morbilidad para la evaluación axilar.
- La sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo, valor predictivo negativo de la biopsia trans operatoria de ganglio centinela en el servicio de oncología de mama y patología del hospital de Ginecología y Obstetricia Luis Castelazo Ayala, son valores aceptables, dentro de parámetros internacionales, por lo que es una prueba necesaria en pacientes con cáncer de mama en etapa inicial.
- La proporción de falsos negativos y falsos positivos es similar a la reportada en la literatura, y podría disminuir su proporción si se contara con inmunohistoquímica en el servicio de patología para la detección temprana de micro metástasis o células tumorales aisladas en muestras de impronta o corte congelado de ganglio centinela.
- La concordancia obtenida en la evaluación del ganglio centinela transquirúrgica en cáncer de mama está por arriba de los estándares reportados en publicaciones internacionales.
- Los casos con ganglio centinela positivo en el trans operatorio y negativos en el estudio definitivo (falsos negativos) fueron sometidos a una segunda intervención con disección de axila, independientemente de que sean micro o macro metástasis.
- Aun no hay un protocolo adecuado en el servicio de oncología de mama para el tratamiento de macro y micro metástasis.

- No se ha establecido en el servicio de anatomía patológica el protocolo de ganglio centinela a base de inmunohistoquímica con citoqueratinas para detectar células tumorales aisladas, mini y micro metástasis en el estudio definitivo.
- A pesar de no contar con los protocolos internacionales para la evaluación de ganglio centinela, en los servicios de anatomía patológica y oncología mamaria, se ha podido lograr un adecuado porcentaje de concordancia, con la técnica de azul patente y azul de metileno para la detección del ganglio y con hematoxilina y eosina en cortes histopatológicos para detección de micro metástasis en el servicio de anatomía patológica de pacientes con afección ganglionar metastásica.
- La biopsia de ganglio centinela es un estudio útil y necesario en toda paciente con axila clínicamente negativa y diagnóstico de cáncer de mama.
- La biopsia de ganglio centinela con estudio trans operatorio tiene una utilidad probada, así como un rango de error y concordancia aceptables, representando un estudio con una utilidad determinante para la etapificación y tratamiento axilar en cáncer de mama

ANEXOS

Grafica 1. Ganglio centinela positivo en trans operatorio y definitivo



Grafica 1.1 Ganglio centinela negativo en trans operatorio y definitivo

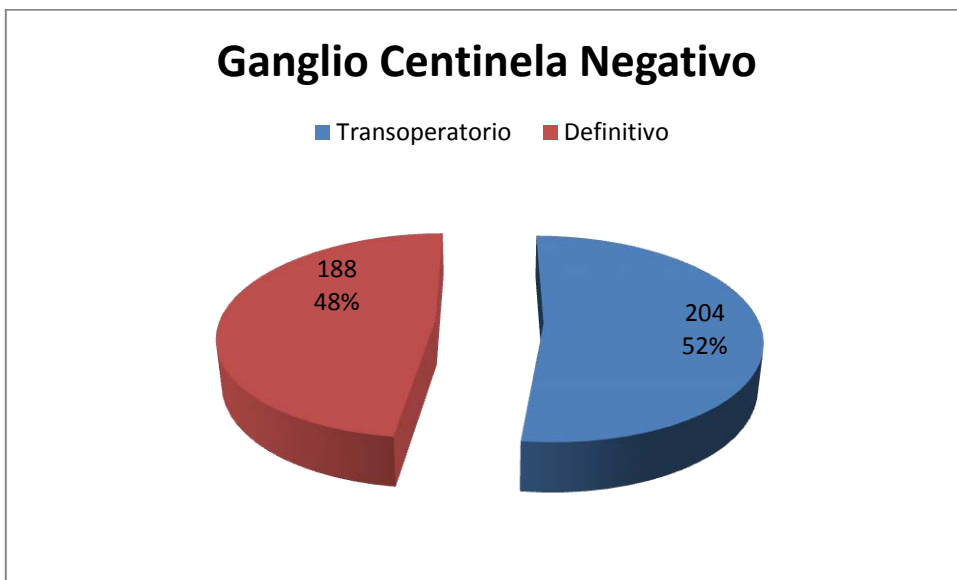


Tabla 2. Correlación de pacientes con el número de ganglios centinelas disecados en el estudio trans operatorio y definitivo

GANGLIO CENTINELA	TRANSOPERATORIO Ganglios (pacientes)	DEFINITIVO # Ganglios (pacientes)
Número de ganglios disecados	1 ganglio (168)	1 ganglio (76)
	2 ganglio (62)	2 ganglio (8)
	3 ganglios (23)	3 ganglio (3)
	4 ganglio (14)	
	5 ganglios (4)	
	6 ganglios (3)	
	7 ganglios (1)	

Tabla 3. Tabla de 2x2 para evaluar la utilidad de la biopsia de ganglio centinela en el estudio trans operatorio y definitivo.

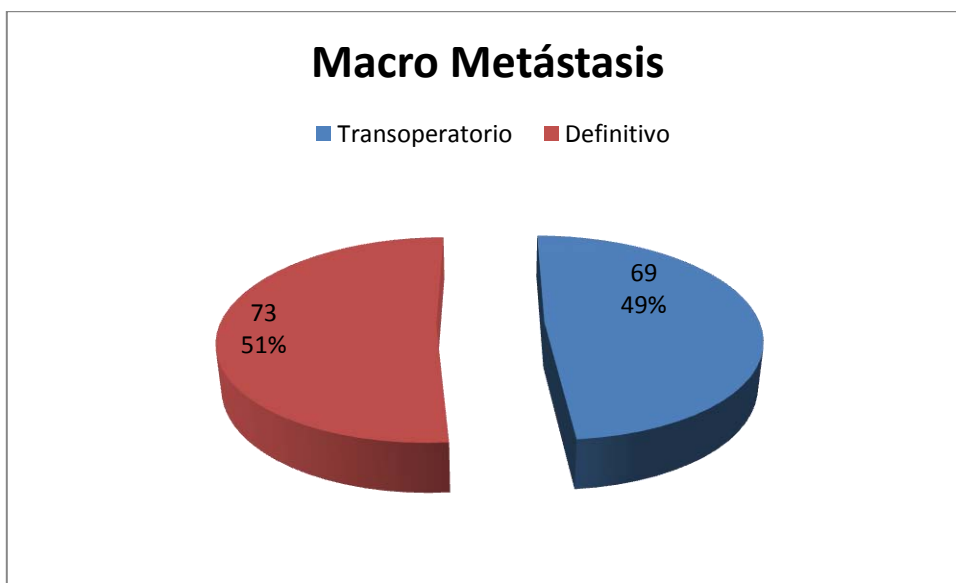
	DEFINITIVO POSITIVO	DEFINITIVO NEGATIVO	TOTAL
ETO POSITIVO	67	20	87
ETO NEGATIVO	4	184	188
TOTAL	71	204	275

		IC 95%
Sensibilidad	94.40%	86.4 – 97.8%
Especificidad	90.20%	85.3 – 93.6%
Valor Predictivo Positivo	77%	67.1% - 84.6%
Valor Predictivo Negativo	97.90%	94.7 – 99.2%
Concordancia	91.30%	87.3 – 94.1%
Proporción de Falsos Positivos	9.80%	6.4 – 14.7%
Proporción de Falsos Negativos	5.60%	2.2 – 13.6%

Tabla 4. Frecuencia de pacientes con micro y macro metástasis en ganglio centinela positivo en estudio trans operatorio y definitivo

GANGLIO CENTINELA	TRANSOPERATORIO	DEFINITIVO
Macro metástasis	69	73
Micro metástasis	2	14

Grafica 4. Macro metástasis detectadas en los estudios trans operatorio y definitivo



Grafica4.1. Micro metástasis detectadas en el estudio trans operatorio y definitivo

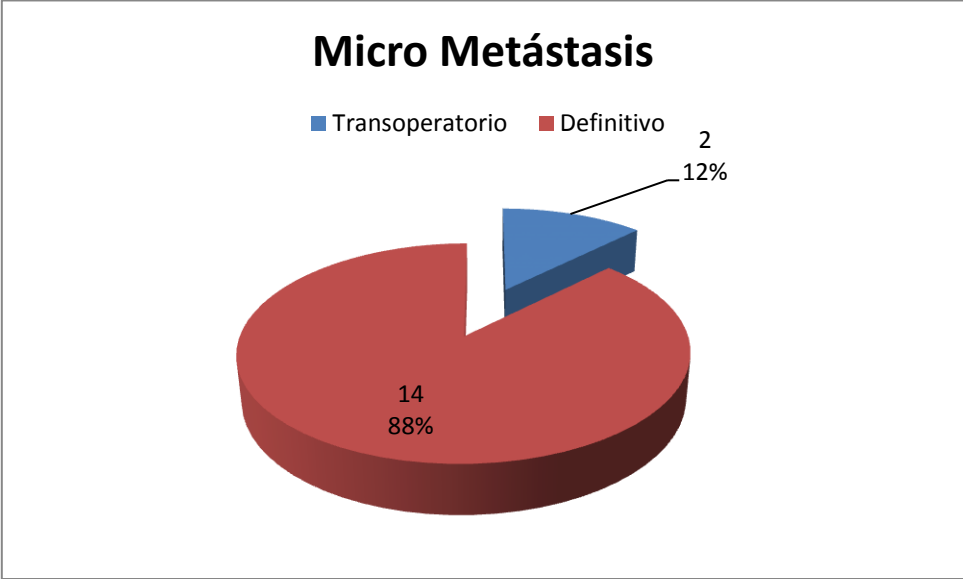


Tabla 5. Ganglio centinela negativo en trans operatorio y positivo en estudio definitivo.
Falsos Negativos

Trans operatorio	Definitivo	
Ganglio centinela negativo	Micro metástasis	Macro metástasis
	12	8

Grafica 5. Falsos negativos

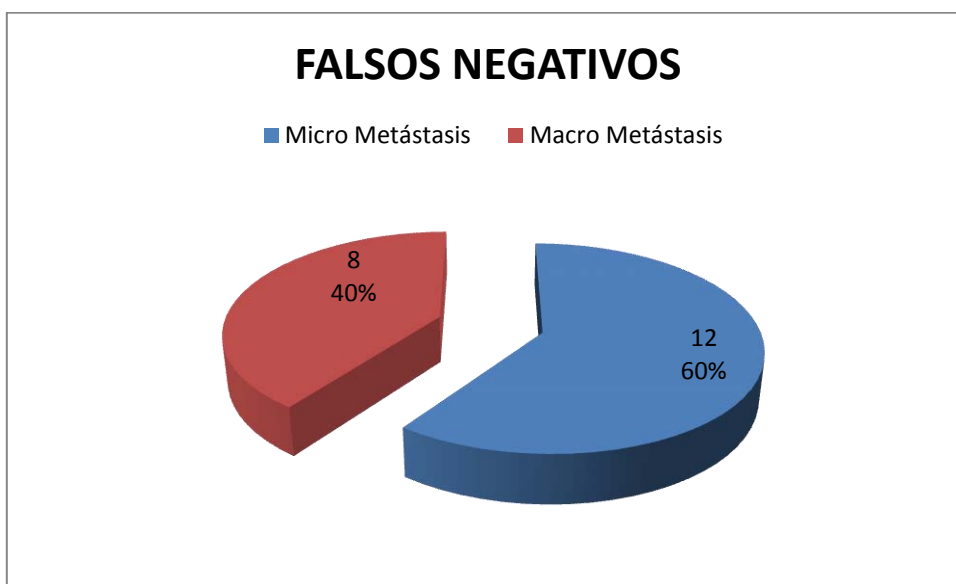


Tabla 6. Problemas en la interpretación histológica

<p>Falsos positivos con H.E</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1) Grupos compactos de histiocitos en los espacios sinusoidales 2) Histiocitos atípicos individuales (modificados por el corte congelado) en sinusoides subcapsulares
<p>Falsos negativos con H.E</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1) Falta de revisión histológica adecuada del ganglio linfático 2) Células tumorales individuales aisladas sin mucha atipia 3) Pequeños túbulos que simulan capilares 4) Mala fijación y mal proceso histológico
<p>Sobre interpretación de la citoqueratina en inmunohistoquímica</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1) Inmunorreacción normal de las células dendríticas positivas a queratina 2) Inmunomarcación de queratina en histiocitos 3) Precipitados globulares 4) Inclusiones epiteliales normales en ganglios linfáticos

Adv Anat Pathol 2000; 8:65 – 73

BIBLIOGRAFÍA

1. Morton DL, Wen DR, Wong JH, Economou JS, Cagle LA, Storm FK et al. Technical details of intraoperative lymphatic mapping for early stage melanoma. *Arch Surg* 1992; 127: 392-399.
2. Krag DN, Weaver DL, Alex JC, Fairbank JT. Surgical resection and radiolocalization of the sentinel lymph node in breast cancer using a gamma probe. *Surg oncol* 1993; 2: 335-359.
3. Martin C, Cutuli B, Velten M. Predictive model of axillary lymph node involvement in women with small invasive breast carcinoma. Axillary metastases in breast carcinoma. *Cancer* 2002; 94: 314-322.
4. Chua B, Ung O, Taylor R, Bilous M, Salisbry E, Boyages J. Treatment implications of a positive sentinel lymph node biopsy for patients with early-stage breast carcinoma. *Cancer* 2001; 92: 1769-1774.
5. Dowlatshahi K, Fan M, Anderson JM, Bloom KJ. Occult metastases in sentinel nodes of 200 patients with operable breast cancer. *Ann Surg Oncol* 2001; 8: 675-682.
6. Cote RJ, Peterson HF, Chaiwun B. Role of immunohistochemical detection of lymph-node metastases in management of breast cancer. *Lancet* 1999; 354: 896-900.
7. Schreiber RH, Pendas S, Ku NN. Microstaging of breast cancer patients using cytokeratin staining of the sentinel lymph node. *Ann Surg Oncol* 1999; 6: 95-101.
8. Weaver DL, Krag DN, Ashikaga T. Pathologic analysis of sentinel and non-sentinel nodes in breast carcinoma: a multicenter study. *Cancer* 2000; 88: 1099-1107.
9. Guiliano AE, Jones RC, Brennan M. Sentinel lymphadenectomy in breast cancer. *J Clin Oncol* 1997; 15: 2345-2350.
10. Celia Chao, M.D.,a, Sandra L. Wong, M.D.a, Douglas Ackermann, M.D.b, Diana Simpson, R.N.a, Mary B. Carter, M.D.a, C. Matthew Brown, M.D.c, Michael J. Edwards, M.D.a, Kelly M. McMasters, M.D., Ph.D.a. Utility of intraoperative frozen

section analysis of sentinel lymph nodes in breast cancer. *The American Journal of Surgery* 182 (2002) 609–615.

11. Fisher B, Bauer M, Wickerman DL, et al. Relation of number of positive axillary nodes to the prognosis of patients with primary breast cancer. *Cancer* 1983;52:1551–7.
12. McMasters KM, Tuttle TM, Carlson DJ, et al. Sentinel lymph node biopsy for breast cancer: a suitable alternative to routine axillary dissection in multi-institutional practice when optimal technique is used. *J Clin Oncol* 2000;18:2560–6.
13. Cody HS. Sentinel lymph node mapping in breast cancer. *Oncology* 1999;13:25–34.
14. Gann PH, Colilla SA, Gapstur SM, et al. Factors associated with axillary lymph node metastasis from breast cancer: descriptive and predictive analyses. *Cancer* 1999;86:1511–19.
15. Turner RR, Hansen NM, Stern SL, Giuliano AE. Intraoperative examination of the sentinel lymph node for breast carcinoma staging. *Am J Clin Pathol* 1999;112:627–34.
16. Veronesi U, Paganelli G, Galimberti V. Sentinel-node biopsy and axillary dissection in breast cancer: results in a large series. *J Natl Cancer Inst* 1999;91:368–73.
17. Zurrada S, Galimberti V, Orvieto E, et al. Radioguided sentinel node biopsy to avoid axillary dissection in breast cancer. *Ann Surg Oncol* 2000;7:28–31.
18. Hingston GR, Cooke TG, Going JJ, et al. Accuracy of intraoperative frozen-section analysis of axillary nodes. *Br J Surg* 1999;86:1092.
19. Weiser MR, Montgomery LL, Susnik B, et al. Is routine intraoperative examination of sentinel lymph nodes in breast cancer worthwhile? *Ann Surg Oncol* 2000;7:651–5.
20. Canavese G, Gipponi M, Catturich A, et al. Sentinel lymph node mapping opens a new perspective in the surgical management of early stage breast cancer: a combined approach with vital blue dye lymphatic mapping and radioguided surgery. *Semin Surg Oncol* 1998;15:272–7.
21. Koopal SA, Tiebosch AT, Piers DA, et al. Frozen section analysis of sentinel lymph

- nodes in melanoma patients. *Cancer* 2000;89:720–5.
22. Rahunen FD, Pijpers R, van Diest PJ, et al. The implementation of sentinel node biopsy as a routine procedure for patients with breast cancer. *Surgery* 2000;128:6–12.
 23. Viale G, Bosari S, Mazzarol G, et al. Intraoperative examination of axillary sentinel lymph nodes in breast cancer patients. *Cancer* 1999;85:2433–8.
 24. van Diest PJ, Torrença H, Borgstein PJ, et al. Reliability of intraoperative frozen section and imprint cytological investigation of sentinel lymph nodes in breast cancer. *Histopathology* 1999;35:14–18.
 25. Ku NN. Pathologic examination of sentinel lymph nodes in breast cancer. *Surg Clin North Am* 1999;8:469–78.
 26. Rubio IT, Korourian S, Cowan C, et al. Use of touch preps for intraoperative diagnosis of sentinel lymph node metastases in breast cancer. *Ann Surg Oncol* 1998;5:689–94.
 27. Silverberg SG. Intraoperative assessment of sentinel lymph nodes in breast cancer. *Histopathology* 2000;36:185–6.
 28. Carter BA, Jensen RA, Simpson, JF, et al. Benign transport of breast epithelium into axillary lymph nodes after biopsy. *Am J Clin Pathol* 2000;113:259–65.
 29. Nahrig J, Richter T, Kowolik J, et al. Comparison of different histopathological methods for the examination of sentinel lymph nodes in breast cancer. *Anticancer Res* 2000;20:2209–12. *C. Chao et al. / The American Journal of Surgery 182 (2002) 609–615* 615.
 30. S. van de Vrande, J. Meijer, A. Rijnders, J.H.G. Klinkenbijl. “The value of intraoperative frozen section examination of sentinel lymph nodes in breast cancer”. *EJSO* 35 (2009) 276e280
 31. **A. J. Jensen, B.S. Arpana, et al. “Factors influencing accuracy of axillary sentinel lymph node frozen section for breast cancer”.** *The American Journal of Surgery* (2010) 199, 629–635.

32. **JA Guidroz, MT Johnson, et al. "The use of touch preparation for the evaluation of sentinel lymph nodes in breast cancer".** The American Journal of Surgery (2010) 199, 792–796.
33. T. Karamlou, NM. Johnson et al. "Accuracy of intraoperative touch imprint cytologic analysis of sentinel lymph nodes in breast cancer". The American Journal of Surgery 185 (2003) 425–428
34. PS. Mullenix, A. Preston. "Predictive value of intraoperative touch preparation analysis of sentinel lymph nodes for axillary metastasis in breast cancer". The American Journal of Surgery 185 (2003) 420–424.
35. **Y. Chan, 1. Hung, et al. "Intra-operative Assessment of Axillary Sentinel Lymph Nodes by Frozen Section—An Observational Study of 260 Procedures".** Asian Journal of Surgery vol. 34 ;2: (2011)
36. F. Celebioglu^{a,*}, M. Sylvan^b, L. Perbeck^a, L. Bergkvist^c, J. Frisella. "Intraoperative sentinel lymph node examination by frozen section, immunohistochemistry and imprint cytology during breast surgery – A prospective study". EJC 42 (2006) 617–620
37. PS. Mullenix, DG. Cuadrado, SR. Steele. "Secondary operations are frequently required to complete the surgical phase of therapy in the era of breast conservation and sentinel lymph node biopsy". The American Journal of Surgery 187 (2004) 643–646