



---

---

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO  
FACULTAD DE MEDICINA

INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGIA MEXICO.  
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO

VALIDACION DE UN NOMOGRAMA PARA PREDECIR EL  
RIESGO DE ENFERMEDAD METASTASICA EN GANGLIOS NO  
CENTINELAS EN PACIENTES CON MICROMETASTASIS  
EN EL GANGLIO CENTINELA

**TESIS DE POSGRADO.**  
QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:  
**ESPECIALISTA EN CIRUGIA ONCOLOGICA.**

PRESENTA:  
**DR. ANTONIO PALOMEQUE LOPEZ**

**ASESOR DE TESIS: DR. JUAN ENRIQUE BARGALLO ROCHA**  
**JEFE DEL SERVICIO DE TUMORES MAMARIOS**  
**INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGIA. MEXICO.**



**MÉXICO, D.F.**

**AGOSTO 2008**



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**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. Eduardo Cervera Ceballos  
Director de Docencia.  
Instituto Nacional de Cancerología México.

---

Dr. Ángel Herrera Gómez.  
Profesor Titular del curso de Cirugía Oncológica.  
Instituto Nacional de Cancerología México.

---

Dr. Juan Enrique Bargallo Rocha..  
Jefe de Servicio Tumores Mamarios.  
Instituto Nacional de Cancerología México.

---

Dr. Antonio Palomeque López.  
Residente de tercer año del curso de Cirugía Oncológica.  
Instituto Nacional de Cancerología México.

## **AGRADECIMIENTOS.**

Seria imposible mencionar en solo unas páginas a todas aquellas personas a las que debo la culminación de una etapa más en mi formación profesional.

Antes que nada, agradezco infinitamente a dos personas importantes en mi vida en todos los aspectos: Profa. Alicia López de Palomeque y Dr. Servando Palomeque Martínez. Gracias por darme el ser, por darme la preparación y por ser los pilares más importantes en mi vida. Todo lo bueno que puedo ser, se los debo a ustedes. Gracias padres.

Gracias a mis hermanos por su apoyo, su comprensión y cariño. Luis Alberto Palomeque López, Valentín Palomeque López y Guadalupe Palomeque López. Gracias por todo.

Gracias a la Dra. Nancy García Martínez por todo el apoyo en momentos difíciles, por ser mi compañera en estos años de arduo trabajo.

Gracias al Dr. Francisco Alcántara Martínez. Gracias por su tiempo, su confianza y su amistad.

Gracias al Instituto Nacional de Cancerología de México, gracias a sus pacientes.

# INDICE.

RESUMEN	1
INTRODUCTION.	4
FACTORES DE RIESGO	5
PATOGENESIS.	8
CUADRO CLÍNICO.	8
DETECCIÓN PRECOZ Y TEMPRANA	9
FACTORES PRONOSTICOS	9
DIAGNOSTICO.	12
BIOPSIA	13
TRATAMIENTO.	14
TRATAMIENTO DE LA AXILA.	17
GANGLIO CENTINELA.	18
MICROMETASTASIS	21
MATERIAL Y METODOS	24
OBJETIVO GENERAL.	26
OBJETIVOS PARTICULARES	26
HIPÓTESIS DE TRABAJO.	27
HIPÓTESIS NULA:	27
CRITERIOS DE INCLUSIÓN	27
CRITERIOS DE EXCLUSIÓN.	28
ANÁLISIS ESTADÍSTICO	28
RESULTADOS	29
DISCUSIÓN	32
CONCLUSIÓN	35
APÉNDICE 1	37
BIBLIOGRAFÍA.	43

## RESUMEN

## RESUMEN.

El cáncer de mama es actualmente un problema mayor de salud en todo el mundo. Se estima que para el año 2002, se presentaron 1, 151,298 casos de cáncer de mama en el mundo, y fue la causa de muerte en 410,712 personas. Se estima que para el mismo año existían en el mundo un total de 4.4 millones de personas viviendo con cáncer de mama.

Los ganglios axilares son el principal sitio de drenaje linfático de la mama, y son considerados los ganglios regionales de la misma, asociado a los ganglios de la cadena mamaria interna y los supraclaviculares. Desde décadas atrás, la disección axilar se ha considerado parte del tratamiento estándar del cáncer de mama. Sin embargo no hay que pasar por alto que la resección quirúrgica de los ganglios axilares se acompaña de una morbilidad importante caracterizada principalmente por el edema incapacitante de la extremidad superior.

El concepto de mapeo de ganglio centinela se basa en la progresión ordenada de la enfermedad metastásica a través del sistema linfático. El postulado de que un determinado tumor en determinada área drena directamente a un grupo limitado de ganglios linfáticos es la base para la realización del mapeo linfático, inyectando un trazador a nivel de tumor primario e identificando el o el grupo de ganglios donde se encuentra posteriormente el trazador.

Giuliano et al, popularizó el uso del mapeo linfático del ganglio centinela en el cáncer de mama en 1994. desde entonces el concepto de ganglio centinela ha sido validado en diferentes tumores con variables resultados.

EL concepto de micrometastasis es actualmente ya incluido en el sistema de estadificación de la AJCC (American Joint Committee on cáncer), como una subclasificación del estadio N0 (47). La razón para esta clasificación es que aun existe incertidumbre en cuanto al

significado clínico que tienen estas lesiones metastásicas denominadas micrometástasis (de 0.2 a 2 mm. de diámetro) o grupos de células tumorales aisladas (menor de 0.2 mm. de

diámetro). La ultra estadificación combina tres técnicas complementarias que son las secciones seriadas del ganglio, la aplicación de inmunohistoquímica y la aplicación de la reacción de polimerasa de cadena de la transcriptasa (RT-PCR).

El tratamiento de los pacientes con presencia de micrometástasis en el ganglio centinela aun es controversial. La decisión de tratamiento debe basarse en el conocimiento de que pacientes con ganglio centinela positivo a micrometástasis puede tener enfermedad metastásica adicional en los ganglios no centinelas.

Van Zee et al. Del Memorial Sloan cáncer Center, desarrollo un nomograma con el fin de predecir la posibilidad de que existiera enfermedad residual en los ganglios no centinelas una vez que el ganglio centinela se encontró positivo, este nomograma se baso en un estudio retrospectivo de 702 pacientes sometidos a la técnica de ganglio centinela, y se valido posteriormente de forma prospectiva en un total de 373 pacientes. En una actualización del mismo grupo en el 2007, que valido el nomograma de forma prospectiva en 1545 pacientes. Dicho nomograma identifica las variables más importantes relacionadas con el riesgo de metástasis en los ganglios no centinelas. Estas variables son: edad, tamaño del tumor, histología del mismo, invasión linfovascular, localización del tumor, multifocalidad y el estado de los receptores hormonales.

.

## **INTRODUCCIÓN**

## **INTRODUCCION.**

El cáncer de mama es actualmente un problema mayor de salud en todo el mundo. Se estima que para el año 2002, se presentaron 1, 151,298 casos de cáncer de mama en el mundo, y fue la causa de muerte en 410,712 personas. Se estimo que para el mismo año existían en el mundo un total de 4.4 millones de personas viviendo con cáncer de mama (1).

En EE.UU. Se estima que para el año 2008, se diagnosticaran 184,450 casos nuevos, así mismo se estima que 49,930 personas fallecerán por esta patología. (2).

En México, basados en el reporte histopatológico de neoplasias del año 2003, la incidencia fue de 12,488 casos en ese año, y 3933 personas fallecieron por esta neoplasia. (3)

En las últimas décadas se ha observado una disminución en la mortalidad relacionada al cáncer de mama, y esto se puede explicar por diferentes razones, entre las cuales destacan programas de escrutinio con mastografías en países desarrollados, avances en el tratamiento sistémico de la enfermedad, entre los que destacan el tamoxifeno. Sin embargo esta disminución en la mortalidad ha sido más marcada en países desarrollados, en donde las mujeres con cáncer de mama son tratadas con las mejores opciones disponibles de tratamiento (4).

## **FACTORES DE RIESGO**

Existen diversos factores de riesgo descritos para el desarrollo de cáncer de mama. Entre los más importantes destacan: la edad, las mujeres mayores de 60 años muestran un riesgo relativo mayor a 10. historia familiar que puede mostrar un riesgo relativo mayor de 2, para aquellas mujeres con una familiar de primera línea afectado, el riesgo de desarrollar cáncer de mama será de 5%, si son dos los familiares afectados este riesgo se incrementa a 13.3%(5)

Se ha demostrado que la edad del primer embarazo llevado a término es un factor protector para el desarrollo de cáncer de mama, aquellas mujeres que tienen su primer embarazo de término después de los 40 años, muestran un riesgo relativo de 40 para el desarrollo de cáncer de mama; por otra parte la multiparidad se ha establecido como un factor protector de forma independiente a la edad del primer embarazo llevado a término.(6) por otro lado se ha evidenciado que la lactancia por más de 12 meses es un factor que reduce el riesgo de desarrollo de cáncer de mama hasta en un 4.3% (7). Otros factores de riesgo relacionados han sido el uso de anticonceptivos orales por un periodo mayor a 10 años, o el tratamiento de reemplazo hormonal también relacionado con el tiempo de exposición (8)

La presencia de ciclos menstruales largos también se ha asociado a un aumento en el riesgo de padecer cáncer de mama. Mientras que un retraso en la edad de menarca lo que trae consigo la disminución en el número de ciclos ovulatorios y una menor exposición a total a estrógenos durante la vida de la paciente se ha asociado a una disminución en el riesgo de cáncer de mama. En aquellas mujeres en las cuales la menarca se presenta después de los 13 años de edad existe una disminución de 20% en el riesgo de padecer esta neoplasia. (9) de igual forma, la presencia de una menopausia natural temprana (antes de los 45 años) o una menopausia quirúrgica (antes de los 50 años) se ha demostrado que disminuye el riesgo de cáncer de mama. (10)

Se ha planteado la hipótesis de que una dieta rica en grasas, principalmente de origen animal, o la presencia de obesidad pueden incrementar el riesgo de desarrollo de cáncer de mama, sin embargo estos factores no han sido demostrados del todo aun, sin embargo existen estudios epidemiológicos que han mostrado cierta asociación entre la obesidad y la ingesta de grasa con el cáncer de mama. (11)

La actividad física parece estar inversamente relacionada a la aparición del cáncer de mama, aunque aun existen datos inconsistentes en esta relación. (12) el consumo de alcohol se correlaciona con la incidencia de cáncer de mama en mujeres; de aquellas mujeres que

consumen alcohol de forma regular, se puede observar una disminución del riesgo de cáncer de mama cuando disminuyen la ingesta de alcohol. Por otro lado el consumo de cigarrillos no parece estar relacionado al desarrollo de cáncer de mama. (13)

Desde 1990, se determinó el primer gen asociado al desarrollo de cáncer de mama (BRCA1) el cual se encuentra en el cromosoma 17q21. El BRCA 1 es un gen que comprende 22 exones de aproximadamente 100Kb . y las mutaciones en dichos exones se asocia al desarrollo de cáncer de mama y ovario. La mayoría de estas mutaciones resultan en la disminución o abolición de la proteína BRCA 1. (17) De forma global las mutaciones en el BRCA 1 se asocian a un riesgo de cáncer de aproximadamente 83% y a un riesgo de 63% para cáncer de ovario a la edad de 70 años. El cáncer de mama asociado a mutación en el BRCA 1 se caracteriza por presentarse a edades tempranas, de forma bilateral y anormalmente agresivos. (18)

Un segundo gen de susceptibilidad para el cáncer de mama identificado posteriormente es el BRCA 2, localizado en el cromosoma 13q12 en 1995. (19) este gen se ha asociado más al desarrollo de cáncer de mama en hombre (hasta 10%) y no se ha asociado al desarrollo de cáncer de ovario. Sin embargo su mutación en una mujer puede conferir un riesgo de hasta 35 a 40% para el cáncer de mama. (18)

Se han descrito distintas agrupaciones familiares como síndromes asociados al desarrollo de cáncer de mama, entre ellos podemos considerar al síndrome de Li-Fraumeni, al síndrome de Cowden, al síndrome de Muir y al de ataxia telangiectasia. Todos ellos relacionados a una susceptibilidad genética inherente para desarrollar cáncer de mama (14).

## **PATOGENESIS.**

En la fisiopatología del cáncer de mama no se ha logrado establecer un modelo de progresión como se ha realizado anteriormente para el cáncer de colon. Aun cuando los cambios displásicos en la arquitectura de la glándula mamaria se ha identificando en diferentes enfermedades mamarias no malignas como la hiperplasia ductal, la adenosis y los papilomas, su potencial precanceroso no se ha demostrado suficientemente. (14)

La hiperplasia ductal atípica se ha propuesto como el eslabón no identificado que liga la hiperplasia ductal y el carcinoma ductal in situ de bajo grado. Esto se ha sugerido ya que se han identificado cambios genéticos idénticos en ambas entidades clínicas, lo que las hace genéticamente similares. (13) la hiperplasia ductal atípica se puede definir como una lesión neoplásica muy pequeña (<1-2mm) la cual es citológicamente indistinguible del carcinoma ductal in situ de bajo grado, luego entonces esta no debe definirse como una lesión precursora, sino mas bien como un carcinoma ductal in situ de bajo grado. (14)

## **CUADRO CLINICO.**

La presentación clínica del carcinoma de mama es de espectro amplio, que va desde las pacientes asintomáticas, en cuya situación el diagnostico es imagenologico, hasta cuadros clínicos evidentes que caracterizan a los estados avanzados de la enfermedad, como son una masa firme e indolora, alteraciones de la piel ya sea retracción, enrojecimiento, edema, ulceración y/o retracción del pezón. (14)

En la enfermedad de Pager, la cual es indicativa de un cáncer subyacente, se puede presentar prurito y eccema de la piel del pezón y areola, lo cual se puede confundir fácilmente con otras alteraciones benignas de la piel. (15)

La secreción por el pezón no es un signo específico de cáncer, pero debe conducir a la sospecha de una neoplasia subyacente, especialmente en los casos de secreción serosanguinolenta por el pezón. (14)

La extensión axilar se manifiesta por ganglios palpables o visibles en la proyección oblicua lateral de la mastografía, a dichos ganglios se les debe describir sus características fijas y su relación con las estructuras vecinas, siendo las posibilidades; móviles o fijos, duros, blandos o renitentes, formando conglomerados o únicos, dolorosos o no, etc. (27) .

## **DETECCIÓN PRECOZ Y TEMPRANA**

El objetivo principal de cualquiera de los métodos de detección precoz es la reducción de la mortalidad y no precisamente disminución de la incidencia.

La mamografía permite encontrar lesiones no palpables. Igualmente, puede identificar cambios sospechosos de malignidad en lesiones clínicamente consideradas como benignas.

El tamizaje o pesquisa (screening) con mamografía es la mejor herramienta en la detección precoz del cáncer de seno.

Para que un cáncer de seno sea detectable por examen clínico debe alcanzar por lo menos 0.5 cm. a 1 cm. de tamaño, o sea un poco menos de  $1 \times 10^6$  (un millón) de células malignas. Por lo tanto, no se puede asumir que la sola detección clínica sea considerada detección precoz.

La repercusión de la mamografía de tamizaje en la evolución clínica del cáncer de seno se demuestra por una mejor supervivencia en mujeres mayores de 40 años. (16)

## **FACTORES PRONOSTICOS**

Se han descrito diversos factores pronósticos relacionados con el cáncer de mama. A continuación se enumeran los más importantes:

#### Ganglios:

Bajo riesgo: 0 ganglios comprometidos

Moderado: 1 a 3 ganglios axilares comprometidos

Alto: 4 o más ganglios axilares comprometidos.

#### Edad:

La edad menor de 35 años al momento de la presentación se asocia a mayor riesgo.

#### Tamaño tumoral:

Tumores >5 cm. son de mal pronóstico. Tumores <1,0 cm. son de buen pronóstico, pero en éstos se debe tener en cuenta los tipos histológicos para definir tratamiento complementario.

#### Estado del Her2 Neu

HER2 es un miembro de la familia de receptores de factores epidérmicos. La activación del gen Her2, el cual se encuentra localizado en el cromosoma 17q21, resulta en la síntesis de una glucoproteína transmembrana de 185kD, cuyo dominio intracelular posee una acción de tirosinasa. Una vez activado el receptor, este se heterodimeriza activando a su vez a una cascada de fosforilación la cual lleva a la formación de señales que traen como resultado la proliferación celular. Aproximadamente 20% de los cánceres de mama tiene amplificado el gen de Her2, lo que lleva a la sobre-expresión del receptor. La sobre-expresión de este receptor se asocia a tumores de alto grado, ausencia de receptores para hormonas, altos niveles de los marcadores de proliferación celular (27). La sobre-expresión o amplificación del HER2 puede ayudar a predecir que pacientes se beneficiaran más de quimioterapia o terapia adyuvante (28). Además la presencia de la sobre-expresión de Her2, ayuda a predecir la respuesta que puede existir en un tumor dado a la hormonoterapia (29) la sobre-expresión de Her2 se asocia a tumores de mal pronóstico, con alta tendencia a la recurrencia a distancia, así mismo se asocia a respuesta a el nuevo fármaco trastuzumab. También en fechas recientes se ha observado que la asociación de la no sobre-expresión de Her2, con la ausencia de expresión de receptores hormonales (triple negativo) se relación con un peor pronóstico en los pacientes.

### Tipo histológico:

El carcinoma ductal infiltrante con o sin diferenciación sarcomatoide, metaplasia ósea o cartilaginosa o células en anillo de sello es de peor pronóstico. Se consideran de mejor pronóstico los de tipo medular típico, papilar o coloide.

### Factores histológicos:

Escala Scarf Bloom Richardson (SBR):

- a) Grado de diferenciación: habilidad para formar túbulos, glándulas o papilas;
- b) Extensión del pleomorfismo, que se refiere al tamaño del núcleo y a la irregularidad de la célula;
- c) Índice mitótico.

Esta escala tiene un puntaje de uno a tres y suma tres grados:

Grado 1-Bien diferenciado,

Grado 2-Moderadamente diferenciado

Grado 3-Mal diferenciado.

### Receptores de estrógeno y de progesterona:

Su presencia se relaciona inversamente con los medidores de proliferación y el grado de diferenciación. Los tumores con receptores hormonales negativos tienen peor pronóstico.

### Medidores de proliferación:

Aunque no se usan en forma rutinaria, se utilizan: el índice mitótico, índice de timidina, fracción S, Ki 67, y antígeno proliferante. En nuestro medio, en algunos centros se realizan determinaciones de antioncogenes como p53 mutado, factores de crecimiento como el c-erb B2 y medición de catepsina D.

Otros factores adversos son la invasión vascular y linfática, la extensión del componente intraductal, la necrosis tumoral y la reacción inflamatoria mononuclear. Se ha encontrado un peor pronóstico en mujeres menores de 35 años, usualmente asociado a alteraciones genéticas del tipo BRCA1 y BRCA2. (14)

## **DIAGNOSTICO.**

El abordaje de un paciente con sospecha de cáncer de mama incluye normalmente los siguientes estudios: mastografía, ultrasonido, resonancia magnética, gammagrafía ósea, serie ósea metastásica y tomografía por emisión de positrones asociada a Tomografía axial computarizada (PET-CT). Sin embargo no debemos menospreciar el examen físico, recordando que hasta el 11% de los cánceres de mama no son diagnosticados por mastografía. Por otro lado la valoración de las características clínicas de la lesión en mama y de la axila son de vital importancia, recordando que la exploración clínica axilar muestra una tasa de falsos positivos de hasta el 30%. La mastografía continúa siendo el estudio diagnóstico más importante en mujeres con tejido mamario no denso. Después de la menopausia, la mastografía es el estudio de elección para detectar lesiones pequeñas no palpables en las mujeres. (16)

Por otro lado, el ultrasonido es la herramienta diagnóstica más efectiva para diagnosticar pequeñas lesiones en mamas densas de mujeres jóvenes, además de que ayuda a diferenciar lesiones sólidas de lesiones quísticas. (20). La asociación de los hallazgos mastográficos y ultrasonográficos se resumen en la clasificación instituida por el Colegio Americano de radiólogos. Breast Imaging Reporting and Data System (BI-RADS).

La resonancia magnética se reserva para aquellas pacientes en las que los métodos convencionales de diagnóstico no han sido suficientes para confirmar o descartar el diagnóstico imagenológico. Esta técnica es altamente sensible y se ha propuesto para el estudio de escrutinio de aquellas mujeres jóvenes con mutación del gen BRCA 1 con mamas densas no ideales para estudiar con la mastografía (21). Así mismo se utiliza para

aquellas mujeres sometidas a procedimientos quirúrgicos previos como la colocación de implantes (22). A pesar de su alta sensibilidad, aún presenta el problema de altos falsos positivos, por lo cual no se recomienda que se guíe un diagnóstico y tratamiento solo por los hallazgos de resonancia magnética (23).

El PET-CT, actualmente tiene lugar en la identificación de lesiones metastásicas no sospechadas, o para conocer el estado ganglionar de la axila, sin embargo su uso no está generalizado y actualmente solo se recomienda su uso en protocolos de investigación. Tiene la gran limitante de una baja sensibilidad y falsos negativos para lesiones menores de 5 mm. (24)

La serie ósea metastásica y el gammagrama óseo, son técnicas de imagen aplicadas para la detección de metástasis óseas, sin embargo su utilización deberá limitarse para aquellos casos en los que el riesgo de presentar estas metástasis sea alto, así mismo el Ultrasonido hepático tiene la misma aplicación para descartar metástasis a dicho nivel. Su uso no está generalizado y su aplicación depende del protocolo de estudio de cada institución (21).

## **BIOPSIA**

Para las lesiones de mama sospechosas palpables, la biopsia por aspiración con aguja fina (BAAF) o la biopsia con aguja de corte son técnicas que se pueden realizar en el consultorio. La BAAF es el procedimiento más sencillo, sin embargo se requiere de un citopatólogo experto para su interpretación, la sensibilidad de este método varía entre 80 a 90% para establecer el diagnóstico de cáncer de mama. Los resultados falsos positivos son infrecuentes siendo solo del 1% (25). Sin embargo la BAAF no puede distinguir entre una lesión invasora de un cáncer in situ. Cuando en una BAAF se identifica una lesión como hiperplasia ductal atípica, cerca del 20 al 50% de los casos se acompaña de carcinoma ductal in situ (26).

Por otro lado la biopsia con aguja de corte tiene muchas de las ventajas de la BAAF, ya que se puede realizar en consultorio, con muy bajo índice de complicaciones y a un bajo costo, además de ser de más fácil interpretación por un patólogo general, y de brindar una mayor cantidad de tejido, en el cual se puede conocer si existe una neoplasia invasora, o bien se pueden realizar pruebas de inmunohistoquímica proporcionando información acerca del estado de los receptores hormonales o de la sobreexpresión de Her 2- neu (26).

En caso de que ambas técnicas antes mencionadas no logren dar la suficiente información acerca de una lesión sospechosa en la mama, el siguiente paso será la biopsia excisional, sin embargo esta biopsia será de tipo marginal, ya que no es necesario dar un margen amplio. (27).

En caso de lesiones no palpables, identificadas mediante estudios de imagen, la biopsia se realizara guiada por el estudio de imagen mas adecuado, ya sea por medio de estereotaxia (mastografía) por ultrasonografía, o bien realizando un marcaje con aguja de la lesión para posteriormente ser resecada mediante una biopsia excisional abierta (27).

Una vez que se dispone de tejido suficiente, este debe ser valorado por un patólogo experimentado en cáncer de mama, el reporte de patología deberá incluir la estirpe histológica, el grado de diferenciación del mismo, la presencia de carcinoma in situ asociado, la presencia de necrosis, la presencia de invasión vascular, el estado de los receptores hormonales y la sobre-expresión del receptor de Her 2-neu.

## **TRATAMIENTO.**

El tratamiento del cáncer de mama puede guiarse en base a la etapa clínica de presentación, así se identifican los estadios tempranos, los localmente avanzados y finalmente los metastáticos (27). Por definición el termino cáncer de mama temprano se

Refiere a aquellos tumores en etapas clínicas I y II. El tratamiento esta dirigido al tumor primario, al tratamiento del resto de la mama, a los ganglios regionales y también al tratamiento sistémico a base de quimioterapia u hormonoterapia. Por otro lado en las etapas

localmente avanzadas, el tratamiento esta dirigido a el control de la enfermedad sistémica, y el control loco-regional. La mayoría de estos pacientes recibirán un tratamiento neoadyuvante para control sistémico, para evaluar la respuesta al tratamiento in-vivo, y para disminuir la carga tumoral, seguida de la resección del primario para un control loco-regional. Por su parte la enfermedad metastasica tiene por objeto mejorar la sobrevivida global acompañada de una mejora en la calidad de vida de los pacientes (27)

El tratamiento quirúrgico del tumor primario incluye la resección de todo el cáncer invasor presente con márgenes negativos, incluyendo la resección de cualquier foco de carcinoma in situ presente. El tumor es resecado en un solo bloque de tejido con márgenes suficientes de tejido aparentemente normal. La evolución del tratamiento quirúrgico del cáncer de mama ha cambiado de forma drástica en las últimas décadas. Desde las resecciones rutilantes y mórbidas del siglo pasado hasta la cirugía conservadora actual.

Halsted creía que el cáncer mostraba una progresión ordenada, desde el crecimiento local del tumor, para posteriormente presentar invasión a los ganglios linfáticos regionales hasta llegar a las metástasis a distancia; por lo cual él propuso la resección en bloque de todo el tumor, los tejidos subyacentes y el contenido de la axila, esta mastectomía radical fue descrita en el año de 1894 (30). A pesar de que este tratamiento quirúrgico mostró efectividad en el control local de la enfermedad con solo 6% de recurrencias axilares, la morbilidad asociada al procedimiento era alta, con linfedema grave el cual variaba entre el 20 y 30% de las mujeres sometidas a esta cirugía (31-32).

El interés por realizar una cirugía menos radical y menos mórbida que la descrita previamente inicio en 1930, cuando Patey, en Londres, introdujo lo que se conoció como la cirugía de Patey o la mastectomía radical modificada. Él preservaba el músculo pectoral mayor bajo la premisa de que su resección no mejoraba el control local, sin embargo resultaba en menos tiempo quirúrgico, menos pérdida hemática y menor deformidad cosmética (33).

George Crile Jr. Fue el primero en describir y proponer el tratamiento conservador de la mama en 1971, reportando 57 pacientes en etapas clínicas I y II que sometidas a una escisión local, logrando una sobrevivencia global a los 5 años de 67% sin diferencia con los pacientes sometidos a tratamientos radicales (34).

Para la década de los 70, se realizaron los primeros estudios fase III en los que se demostró el adecuado control logrado con cirugía menos agresiva en comparación con la mastectomía de tipo Halsted. El NSABP-B04 fue un estudio multicéntrico el cual incluyó 1665 pacientes con cáncer de mama operable y con ganglios negativos. Dichas pacientes fueron aleatorizadas a mastectomía radical tipo Halsted, mastectomía total con radioterapia adyuvante y mastectomía total. En dicho estudio no se encontró diferencia en la supervivencia a 5 y 10 años de seguimiento (75% y 57% respectivamente) entre los 3 grupos de pacientes. En esos años se dio la introducción de la mastografía como método de escrutinio, que asociado a la biopsia no invasiva guiada por estereotaxia dio como resultado la identificación de tumores en etapas más tempranas y con menos invasión a los ganglios axilares que disminuyó de un 50 a 70% a solo un 20%.

El estudio NSABP-B06, evaluó el papel de la cirugía conservadora en tumores de mama en etapas clínicas I y II. Este estudio aleatorizó 1843 pacientes con tumores menores de 4 cm. en 3 brazos: mastectomía total, mastectomía segmentaria y mastectomía segmentaria con radioterapia adyuvante. Todos los pacientes fueron tratados con disección axilar, aquellos que tenían ganglios positivos recibieron además quimioterapia. En el seguimiento de estos pacientes a 5 y 8 años se evidenció que no existió diferencia en el tiempo libre de enfermedad entre los 3 grupos, se observó además que existió un incremento en las recurrencias locales en el grupo que no recibió radioterapia (37-38)

En el otro lado del mundo, y publicado en 1981, Umberto Veronesi, del Instituto Nacional del cáncer en Milán, publicó una serie de 701 pacientes con tumores menores de 2 cm. de diámetro mayor y axila clínicamente negativa a mastectomía radical de tipo Halsted, y a cuadrantectomía con disección axilar y radioterapia. Durante el seguimiento se observó que no existió diferencia en el tiempo libre de enfermedad, recurrencia local y la supervivencia global de los 2 grupos.

Otro estudio de la Organización Europea para la Investigación del Tratamiento del cáncer (EORTC 10801) se realizó en pacientes con cáncer de mama en etapa clínica II con tumores de hasta 5 cm. de diámetro mayor, en el cual no se demostró diferencia en la

sobreviva global y el tiempo libre de enfermedad al comparar la mastectomía radical modificada y la cirugía conservadora después de 13 años de seguimiento, sin embargo la proporción de recurrencias locales fue mas alta en el grupo tratado con cirugía conservadora en comparación con el grupo de mastectomía (20 vs. 12%) probablemente secundario a las variaciones en las técnicas de tratamiento tanto quirúrgico como de radioterapia y a las técnicas de estudio de los tumores por parte de los patólogos (39).

El Instituto Nacional de Salud de Estados Unidos, en su conferencia de 1990, recomendó la cirugía conservadora de mama para las etapas clínicas I y II de cáncer de mama (40).

### **TRATAMIENTO DE LA AXILA.**

Los ganglios axilares son el principal sitio de drenaje linfático de la mama, y son considerados los ganglios regionales de la misma, asociado a los ganglios de la cadena mamaria interna y los supraclaviculares. Desde décadas atrás, la disección axilar se ha considerado parte del tratamiento estándar del cáncer de mama. Sin embargo no hay que pasar por alto que la resección quirúrgica de los ganglios axilares se acompaña de una morbilidad importante caracterizada principalmente por el edema incapacitante de la extremidad superior (41).

Actualmente sabemos que la resección quirúrgica de los ganglios axilares parece no afectar en realidad la supervivencia de los pacientes con cáncer de mama, sin embargo su significancia pronóstica es vital para el tratamiento ulterior de estos pacientes. En 1990 la conferencia del Instituto Nacional de Salud de Estados Unidos recomienda como tratamiento estándar la resección quirúrgica de los niveles ganglionares I y II de la axila para una adecuada estadificación y para disminuir las recurrencias regionales (40).

Algunos autores aun consideran que la disección axilar tiene un valor importante en evitar las recurrencias regionales en pacientes con cáncer de mama, considerando que este abordaje quirúrgico es el mejor método para prevenirlas. Llama la atención que en sus reportes se menciona la presencia de metástasis saltonas a el nivel III entre un 1.4 y un 11% (42).

## **GANGLIO CENTINELA.**

El ganglio centinela es comúnmente considerado como el primer ganglio a donde un determinado tumor tiene su drenaje linfático. La reintroducción de este concepto en 1990 asociado a la posibilidad técnica de identificar este ganglio centinela ha cambiado de forma radical el método de estadificación en algunos tumores, como en melanoma y mama. El concepto de mapeo de ganglio centinela se basa en la progresión ordenada de la enfermedad metastásica a través del sistema linfático. El postulado de que un determinado tumor en determinada área drena directamente a un grupo limitado de ganglios linfáticos es la base para la realización del mapeo linfático, inyectando un trazador a nivel de tumor primario e identificando el o el grupo de ganglios donde se encuentra posteriormente el trazador. La identificación anatómica de el ganglio centinela fue introducido décadas atrás, sin embargo la introducción del concepto funcional de ganglio centinela se desarrollo hasta 1992 por Morton, quien utilizando isosulfano azul inyectado en el sitio primario de melanoma, y siguiendo la trayectoria del colorante, identifico uno o mas ganglios centinelas del basin linfático, la biopsia y el análisis de esos ganglios centinela reflejo de forma adecuada el estado tumoral de la región ganglionar completa (43). Por otro lado Giuliano et al, popularizo el uso del mapeo linfático del ganglio centinela en el cáncer de mama en 1994. desde entonces el concepto de ganglio centinela ha sido validado en diferentes tumores con variables resultados.

Debido a que el concepto de ganglio centinela implica una diseminación ordenada a través de los conductos linfáticos de un tumor primario hacia un sitio específico de drenaje ganglionar, este concepto tiene en realidad poca relevancia en aquellos tumores que tienen básicamente una diseminación hematogena. En los tumores con diseminación linfática el ganglio centinela, es decir el basin de drenaje linfático principal de una zona o tumor dado se puede identificar con gran exactitud. Las ventajas que ha demostrado la aplicación del ganglio centinela son: minimizar la morbilidad asociada con la valoración ganglionar, puede alterar el procedimiento quirúrgico programado y para mejorar la valoración del estado ganglionar. Así la técnica de ganglio centinela fe implementada inicialmente como una alternativa minimamente invasiva para la linfadenectomia en los pacientes que

clínicamente eran N0, y en los que se buscaba abandonar la morbilidad de una linfadenectomía, así como para evaluar la necesidad de adyuvancia posterior a tratamiento radical (44).

El desarrollo posterior de la técnica de ganglio centinela utilizando un detector gamma, asociado a la aplicación de un colorante perimitio a los cirujanos tomar decisiones de la extensión de la cirugía en tiempo real. Otra de las grandes ventajas de la técnica de ganglio centinela es la posibilidad de realizar un análisis más exhaustivo de un número limitado de ganglios que teóricamente son representativos del resto del basin ganglionar. El análisis típico de los ganglios no centinelas incluye la sección del ganglio a la mitad a través de su eje mayor, y una tinción de ambos con hematoxilina & Eosina. El descubrimiento de diferentes marcadores y el desarrollo de diferentes métodos como la inmunohistoquímica ha dado como resultado la posibilidad de estatificar mejor el estado ganglionar que posiblemente no pueda ser detectado por cortes de H&E. Así mismo, como consecuencia fue necesario refinar el sistema de estadificación previamente establecido. El examen intensivo de los ganglios linfáticos fue previamente impracticable debido a la gran cantidad de ganglios que siempre se resecan en una disección axilar. La técnica de ganglio centinela permite un examen exhaustivo y una ultra estadificación de solo un número pequeño de ganglios linfáticos que se encuentran en riesgo de presentar enfermedad metastásica, los cuales son representativos del resto de los ganglios regionales involucrados (45). El ultraestadiaje del ganglio centinela ha dado como resultado que los patólogos involucrados sean capaces de detectar cada vez depósitos metastáticos mas pequeños incluyendo actualmente el concepto de micrometastasis y de depósitos de células aisladas (46). Este concepto de micrometastasis es actualmente ya incluido en el sistema de estadificación de la AJCC (American Joint Committee on cáncer), como una subclasificación del estadio N0 (47). La razón para esta clasificación es que aun existe incertidumbre en cuanto al significado clínico que tienen estas lesiones metastásicas denominadas micrometástasis (de 0.2 a 2 mm. de diámetro) o grupos de células tumorales aisladas (menor de 0.2 mm. de diámetro). La ultra estadificación combina tres técnicas complementarias que son las secciones seriadas del ganglio, la aplicación de inmunohistoquímica y la aplicación de la reacción de polimerasa de cadena de la transcriptasa (RT-PCR) (47).

La sección seriada del ganglio se realiza por medio de múltiples cortes que se encuentran a 200 micras de distancia entre sí, disminuyendo la posibilidad de perder de vista alguna micrometastasis. Esta técnica no es práctica para realizar en el gran número de ganglios linfáticos obtenidos en una linfadenectomía, sin embargo en el número reducido de ganglios o ganglio centinela se puede realizar de forma muy eficiente (45).

La aplicación de técnicas de inmunohistoquímica en la estadificación es por mucho más sensible que la técnica estándar de H&E en la detección de células malignas. El desarrollo de marcadores para determinadas proteínas específicas para cada tipo de tumor y tejidos ha incrementado también la sensibilidad. La identificación de citokeratinas por medio de inmunohistoquímica ha logrado identificar incluso cúmulos de células malignas más fácilmente. Sin embargo a pesar de su alta sensibilidad, la posibilidad de falsos positivos puede ser alta si no es interpretada de forma cuidadosa y por un patólogo con experiencia en la interpretación (48). La técnica de RT-PCR se basa en la sobre-expresión de ciertos genes que muestran los tejidos tumorales, con esta técnica no hay una identificación morfológica de las células tumorales, sino más bien se identifica el mRNA de ciertos marcadores tumorales. Para el cáncer de mama estos marcadores son: Citokeratina 19, MUC 1, mamoglobina B y MAGE-AE3 (45, 49,50). Actualmente la RT-PCR continúa siendo evaluada en múltiples estudios, ya que el significado clínico de la identificación de metástasis por esta técnica es aún desconocido.

El valor de la detección de micrometástasis continúa actualmente siendo controversial, desconociendo cuál es el significado en pronóstico y estadificación de estas en la evolución tumoral. El manual de la AJCC, actualmente considera la presencia de micrometastasis como enfermedad N0, (i+) o (m0+) según si la detección fue hecha por inmunohistoquímica o por RT-PCR.

El ganglio centinela puede identificarse por una o varias técnicas a la vez, ya sea con el colorante azul patente, con gama sonda transoperatoria, con linfocentellografía preoperatoria o con la combinación de ellas. Todos estos métodos producen resultados

similares en la identificación y en los falsos negativos cuando son realizados por cirujanos experimentados. El método utilizado y recomendado debe ser basado en la experiencia y preferencia del cirujano o la institución (51).

Actualmente la realización de inmunohistoquímica o bien realizar o no una disección axilar complementaria una vez que se identificaron micrometastasis es motivo de gran controversia.

### **MICROMETASTASIS.**

El tratamiento de los pacientes con presencia de micrometástasis en el ganglio centinela aun es controversial. La decisión de tratamiento debe basarse en el conocimiento de que pacientes con ganglio centinela positivo a micrometástasis puede tener enfermedad metastásica adicional en los ganglios no centinelas. En los diferentes estudios que se han realizado, se han identificado en el análisis multivariado 3 variables patológicas que se asocian a un alto riesgo de metástasis residual en los ganglios no centinela. Estos factores son: el tamaño de las micrometástasis, el tamaño del tumor primario y la presencia de invasión linfovascular (52). Con la combinación de estos 3 factores, la posibilidad de invasión del resto de ganglios no centinela se puede predecir con mayor exactitud en un paciente dado. Por su parte Van Zee et al. Creó un modelo a partir de un análisis multivariado para predecir la posibilidad de metástasis adicionales en los ganglios no centinelas, el cual incluye 9 variables basado en los datos obtenidos de 702 pacientes que tenían ganglios centinela positivos y posterior disección radical de axila. Este nomograma fue posteriormente validado de forma retrospectiva en una población de 373 pacientes (53). Algunos estudios han demostrado que la presencia de micrometastasis tiene un efecto adverso en el control local y regional y que se pueden acompañar también de un detrimento en la supervivencia, sin embargo otros estudios no han corroborado esto último (54). La definición de micrometástasis ha sido variable en la literatura así como lo ha sido el método de detección de las mismas, variando desde la determinación por H & E, hasta la determinación por medio de RT-PCR.

Para aquellos pacientes con ganglio centinela negativo a metástasis, el riesgo de que exista enfermedad metastásica ganglionar no detectada es extremadamente bajo, por ello, la biopsia de ganglio centinela sin disección axilar ha sido adoptada de forma estándar para el manejo de dichos pacientes. En contraposición en aquellos pacientes con ganglio centinela positivo a micrometástasis, la disección axilar ha sido el tratamiento recomendado y adoptado. Los defensores de esta última conducta mencionan que la necesidad de una disección axilar es mandataria debido a que la información obtenida de esta disección es crítica para establecer un manejo posterior, por ejemplo es importante conocer el número de ganglios involucrados ya que en la misma estadificación propuesta por la AJCC se dividen los grupos en N1, N2 y N3 dependiendo de la localización y el número de ganglios afectados (55).

En adición, los defensores de la disección axilar posterior a un ganglio centinela positivo mencionan que la información proporcionada por la disección axilar puede ayudar a el paciente y el médico a tomar decisiones sobre la necesidad de terapia adyuvante y también mejorar el control local y regional de la enfermedad.

Por otro lado los oponentes de la disección axilar complementaria después de la biopsia de un ganglio centinela positivo mencionan que el beneficio terapéutico de una disección axilar complementaria es mínimo (56). además aproximadamente el 50% de los pacientes en los que el ganglio centinela es negativo, no tienen enfermedad residual en el resto de ganglios no centinelas, motivo por el cual muchos pacientes son llevados a una disección axilar innecesaria, sin ningún beneficio terapéutico o la obtención de información pronóstica adicional (57). además la mayoría de los pacientes con ganglio centinela positivo reciben tratamiento adyuvante a base de quimioterapia, por lo cual la presencia de cualquier enfermedad residual ganglionar no tendría influencia sobre la decisión terapéutica de tratamiento sistémico, y dicho tratamiento tendría el potencial de erradicar la enfermedad metastásica (53).

Como se menciona con anterioridad, Van Zee et al. Del Memorial Sloan cáncer Center, desarrollo un nomograma con el fin de predecir la posibilidad de que existiera enfermedad residual en los ganglios no centinelas una vez que el ganglio centinela se encontró positivo, este nomograma se baso en un estudio retrospectivo de 702 pacientes sometidos a la técnica de ganglio centinela, y se valido posteriormente de forma prospectiva en un total de 373 pacientes. En una actualización del mismo grupo en el 2007, que valido el nomograma de forma prospectiva en 1545 pacientes. Dicho nomograma identifica las variables más importantes relacionadas con el riesgo de metástasis en los ganglios no centinelas. Estas variables son: edad, tamaño del tumor, histología del mismo, invasión linfovascular, localización del tumor, multifocalidad y el estado de los receptores hormonales. Sin embargo en el subgrupo de pacientes que solo tuvieron ganglios centinelas positivos por inmunohistoquímica, el nomograma causo un falso efecto de riesgo de positividad en los ganglios no centinelas. (58). En el estudio previo publicado por el mismo grupo, los pacientes que solo mostraron positividad del ganglio centinela a inmunohistoquímica, hasta 12% mostraron macrometástasis por H & E en los ganglios no centinelas de la disección axilar complementaria (53).

En otro estudio Francés de validación del nomograma se incluyeron 588 pacientes consecutivos en los que se aplico dicho nomograma, de estos pacientes 213 tenían solo micrometástasis. A pesar de que en el grupo global el nomograma predijo el riesgo de metástasis en los ganglios no centinelas de igual forma que en el originalmente realizado por Van Zee, al aplicar dicho nomograma a el subgrupo de pacientes con solo micrometástasis, el nomograma no mostró diferencia en comparación con el azar. Por lo cual se concluyo que dicho nomograma no es aplicable a los pacientes con micrometástasis (59).

Actualmente las guías de la Nacional Comprehensive cáncer Network (NCCN) no recomiendan la disección axilar complementaria ante la presencia de micrometástasis detectadas solo por inmunohistoquímica en el ganglio centinela (60). Sin embargo la American Society of Clinical Oncology (ASCO) mencionan la carencia de información existente al respecto y recomiendan realizar la disección hasta contar con información contundente al respecto la cual se originara de los estudios del Colegio Americano de Cirujanos Grupo Oncológico ( ACOSOG Z0011) y del Nacional Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project trial 32 (NSABP B32) (61).

## **MATERIAL Y METODOS**

## **MATERIAL Y METODOS.**

Estudio clínico retrospectivo, descriptivo, transversal que incluyo la revisión de los expedientes de los pacientes con diagnostico de cáncer de mama sometidos a la técnica de ganglio centinela en el Instituto Nacional de Cancerología de México.

Se incluyeron un total de 425 pacientes sometidos a dicha técnica, de los cuales 21 pacientes fueron identificados con la presencia de micrometástasis (0.02 – 2 mm. de diámetro) en el ganglio centinela por cualquier método disponible, los cuales incluyeron: El estudio transoperatorio de el o los ganglios con sección del ganglio a través de su eje mayor si este era menor de 1 cm. o la realización de mas secciones en el mismo eje cuando el ganglio fue mayor de 1 cm. y la realización de improntas del mismo las cuales se estudiaron mediante H & E en estudio transoperatorio, o bien mediante los cortes seriados del mismo con intervalo de 200 micras en el estudio definitivo o bien por la aplicación de técnicas de inmunohistoquímica para un grupo de citoqueratinas de alto y bajo peso molecular. Los 21 pacientes identificados con la presencia de micrometástasis fueron llevados a una disección radical complementaria en la cual se identifico el numero de ganglios y se realizo un estudio histopatológico con tinción de H & E de forma estándar. Se tomaron en cuenta diversas variables relacionadas con el tumor entre las cuales se incluyeron: edad, tamaño clínico del tumor, tamaño del tumor en el estudio patológico, la presencia de invasión linfovascular, el estado de los receptores de estrógenos y de progesterona, la sobre-expresión del Her2-neu, el numero de ganglios centinelas resecados, el numero de ganglios no centinelas resecados en la disección radical complementaria, el tamaño de las micrometástasis, el método de detección del mismo, la localización de las micrometástasis, el grado del tumor, la presencia de multifocalidad y el tipo histológico del tumor.

Todos los pacientes fueron validados con el nomograma propuesto por el Memorial Sloan-Kettering cáncer Center para calcular el riesgo de metástasis en los ganglios no centinelas de la disección radical de axila. Así mismo se realizó estudio estadístico para identificar las variables más relacionadas con la presencia de metástasis en los ganglios no centinela.

La técnica de ganglio centinela fue realizada por médicos residentes en entrenamiento asesorados por médicos adscritos con una adecuada preparación en dicha técnica (por lo menos 20 procedimientos por año). La interpretación histopatológica del ganglio centinela fue realizada por médicos adscritos del servicio de patología del hospital.

### **OBJETIVO GENERAL.**

Validar en la población de pacientes del Instituto Nacional de Cancerología de México con diagnóstico de cáncer de mama sometidas a la técnica de ganglio centinela y que fueron identificadas con la presencia de micrometástasis el nomograma propuesto por el Memorial Sloan-Kettering cáncer Center para predecir el riesgo de metástasis en los ganglios no centinelas de la disección radical complementaria.

### **OBJETIVOS PARTICULARES.**

- 1.- Identificar las variables que se relacionan con el riesgo de metástasis en los ganglios no centinelas obtenidos de la disección radical complementaria de pacientes con micrometástasis en el ganglio centinela.
- 2.- Realizar un nomograma para el cálculo de riesgo de metástasis en los ganglios no centinelas obtenidos de la disección radical complementaria de pacientes con micrometástasis en el ganglio centinela.
- 3.- Validar la técnica de ganglio centinela que se realiza en el Instituto Nacional de Cancerología de México.

## **HIPOTESIS DE TRABAJO.**

El nomograma propuesto por el Memorial Sloan- Kettering cáncer Center es aplicable a los pacientes con presencia de micrometástasis en el ganglio centinela para predecir el riesgo de metástasis residual en los ganglios no centinelas de la disección axilar complementaria.

## **HIPOTESIS NULA:**

El nomograma propuesto por el Memorial Sloan- Kettering cáncer Center no es aplicable a los pacientes con presencia de micrometástasis en el ganglio centinela para predecir el riesgo de metástasis residual en los ganglios no centinelas de la disección axilar complementaria.

## **CRITERIOS DE INCLUSION.**

- Toda paciente con cáncer de mama en etapas temprana ( I y IIA de AJCC) y con axila clínicamente negativa
- QU se trataron en el Instituto Nacional de Cancerología de México desde enero de 2001 hasta junio de 2008.
- Pacientes a las que se aplico la técnica de ganglio centinela.
- Pacientes que en estudio histopatológico con transoperatorio, secciones con H & E o inmunohistoquímica se detecto la presencia de micrometástasis.
- Que contaran con expediente clínico completo.

## **CRITERIOS DE EXCLUSION.**

- Pacientes con cáncer de mama en etapas localmente avanzadas y metastáticos.
- Pacientes con axila clínicamente positiva.
- Pacientes que hubiesen recibido neo-adyuvancia.
- Pacientes en las que no se aplicó la técnica de ganglio centinela.
- Pacientes con macrometástasis en el ganglio centinela.
- Pacientes con expediente clínico incompleto.

## **ANALISIS ESTADISTICO.**

Se utilizó la prueba exacta de Fisher para las variables divariadas, la prueba de rango fue utilizada para variables discretas con 3 categorías. Se utilizó T-student para variables continuas para determinar la SE con valor de P menor 0.005.

## RESULTADOS

## **RESULTADOS.**

Se revisaron un total de 425 pacientes con cáncer de mama temprano en etapas clínicas I y IIA con axila clínicamente negativas a las que se sometió a la técnica de ganglio centinela, se incluyeron 21 pacientes en las que se identificó la presencia de micrometástasis en el ganglio centinela, no se excluyó a ningún paciente.

Las características generales de todos los pacientes fueron las siguientes (tabla 1):

Los 21 pacientes fueron del sexo femenino, con rangos de edad entre 36 y 86 años con una media de 53.2 años.

13 pacientes se encontraron en etapa clínica I y el resto, 8 pacientes se encontraron en etapa clínica IIA. Por otro lado el pTNM fue I en 8 pacientes y 13 pacientes IIA. El tamaño del tumor fue en promedio de 2.4 cm. de diámetro mayor (rango de microscópico a 4.5 cm.). Mientras que el promedio de tamaño del primario desde el punto de vista patológico fue de 2.0 cm. de diámetro (rango de 0.5 a 5 cm.). 13 pacientes tuvieron el tumor localizado en el cuadrante superior externo, 2 pacientes en el cuadrante superior interno, 3 pacientes en el cuadrante inferior interno 2 pacientes en el cuadrante inferior externo y 1 paciente central.

11 pacientes se presentaron con carcinomas canaliculares infiltrantes puros, no se identificó ningún paciente con carcinoma lobulillar y 10 pacientes tuvieron carcinomas mixtos incluyendo canalicular infiltrante, canalicular in situ y lobulillar in situ. 1 paciente mostró un tumor de bajo grado, mientras que 10 pacientes fueron de grado moderado y 10 pacientes de alto grado. 13 pacientes mostraron receptores a estrógenos positivos, mientras que 8 pacientes los tuvieron negativos. En cuanto a los receptores de progesterona 10 pacientes los mostraron negativos y 11 positivos. 8 pacientes tuvieron ambos receptores positivos y 5 pacientes mostraron ambos receptores negativos. En cuanto la sobre-expresión del Her2-Neu, 14 pacientes fueron negativos, 1 paciente fue positivo y en 6 pacientes no se supo el estado del Her2-Neu. La permeación vascular estuvo presente en 6 pacientes y el resto fue negativo.

Todos los ganglios centinelas analizados en el estudio transoperatorio fueron negativos, mientras que en el análisis en cortes finos por H & E 4 pacientes tuvieron ganglios negativos a metástasis y 17 pacientes fueron positivos. En cuanto a la determinación por inmunohistoquímica la totalidad de pacientes fueron positivos. En promedio se recabaron 2 ganglios centinelas por paciente (rango entre 1 y 3).

5 pacientes tuvieron micrometástasis intraparenquimatosas, 13 pacientes subcapsulares y 2 pacientes micrometástasis mixtas.

En lo que corresponde a la disección de axila complementaria, se recabaron en promedio 14.7 ganglios (rango entre 7 y 40). 5 pacientes tuvieron metástasis en los ganglios no centinelas de la disección radical de axila complementaria, 3 de esos pacientes tuvieron 1 ganglio positivo, 2 pacientes mostraron 2 ganglios positivos.

Al llevar a cabo la validación del nomograma, se tomó un punto de corte de 15% para determinar que pacientes se encontraban efectivamente en riesgo de sufrir de metástasis en los ganglios no centinela de la disección de axila complementaria, se observó que solo un paciente de los que mostraron ganglios no centinelas positivos tuvo un riesgo mayor de 15%, mientras que el resto fue menor de este valor (promedio 11.8%). Al validar el nomograma para predecir que el ganglio centinela fuese positivo se tomó un punto de corte de 15% similar al anterior, todos los pacientes se encontraron en riesgo de 15% o más de sufrir metástasis en el ganglio centinela, sin embargo los valores fueron muy heterogéneos, con un rango entre 15 y 89% (promedio 41.8%).

Al aplicar las pruebas estadísticas (tabla 2) se encontró que solo el número de ganglios disecados en la disección axilar complementaria se asociaba a un riesgo mayor de presentar metástasis en los ganglios no centinelas ( $p: 0.036$ ), por su parte la permeación linfovascular tuvo una tendencia a ser significativa sin embargo no alcanzó significancia ( $p: 0.075$ ). El resto de variables analizadas no mostraron significancia estadística en predecir la presencia de metástasis ganglionares en los ganglios no centinela (Tabla 3- 11).

## **DISCUSIÓN**

## **DISCUSION.**

En el Instituto Nacional de Cancerología se ha validado de forma adecuada la realización de la técnica del ganglio centinela, tanto por parte de los cirujanos encargados de realizar la biopsia del mismo como por parte del servicio de patólogos encargados de la interpretación de dicho ganglio. Se cuenta con una técnica estandarizada la cual incluye la inyección de azul patente periareolar y la de renio marcado con  $^{99}\text{Tc}$  en la misma localización, la identificación de los ganglios azules y calientes y la búsqueda de ganglios residuales. Así mismo por parte del servicio de patología el estudio transoperatorio de dicho ganglio incluye la sección del mismo a través de su eje mayor y el estudio del mismo por medio de importantes, el estudio definitivo se realiza con múltiples cortes del ganglio con una distancia de 200 micras, sometiendo los primeros 4 cortes a H&E y el 5 corte a inmunohistoquímica contra una combinación de citokeratinas de alto y bajo peso molecular, y así sucesivamente. La sensibilidad del estudio transoperatorio del ganglio centinela en el Instituto es de 69%, y la del estudio definitivo es de 91%.

De acuerdo a nuestros resultados, el riesgo de metástasis en ganglios no centinelas de una disección complementaria, cuando el ganglio centinela es positivo a micrometástasis es de 23%. En el presente estudio, solo el número de ganglios obtenidos en la disección radical de axila complementaria, por arriba de 16 ganglios es el factor que puede predecir la presencia de ganglios linfáticos no centinelas en la disección complementaria. El resto de variables analizadas como se pudo observar carecen de significancia estadística, solo la permeación linfovascular mostró cierto grado de importancia sin embargo no fue estadísticamente significativa.

Por otro lado al tratar de validar el nomograma propuesto por Van Zee et al del Memorial Sloan-Kettering cáncer Center, tomando un punto de corte de 15% para predecir significancia en el riesgo de ganglios no centinelas positivos, su sensibilidad fue de solo 20%. Esto es consistente con los hallazgos identificados por el mismo grupo en el subgrupo de pacientes con enfermedad ganglionar en centinela solo positivo a inmunohistoquímica así como con los resultados del estudio de Francés de Alran et al, donde en el subgrupo de pacientes con ganglio centinela identificado solo por inmunohistoquímica (micrometástasis) el nomograma tuvo una baja probabilidad de ser útil, no diferente a el azar. Podemos

también observar que en esta muestra de pacientes el tamaño del tumor, el estado de los receptores, y la localización de las micrometástasis no son estadísticamente significativos, a diferencia de lo publicado en muchos otros estudios.

Al aplicar el nomograma para predecir la presencia de ganglios centinelas positivos en base a los datos clínicos del paciente, se encontró que el nomograma predijo la presencia de ganglios centinelas positivos en el 100% de los pacientes (tomando como punto de corte el 15%), sin embargo los valores en porcentaje del riesgo de tener ganglios centinelas positivos fue muy heterogéneo, variando entre un 15 a un 89%, lo que hace dudar la validez de este nomograma en la presente serie.

Es importante señalar que el presente estudio se baso en una muestra realmente pequeña de pacientes lo que disminuye de forma importante el valor de los resultados, sin embargo a pesar de que otros estudios incluyen un numero mas grande de pacientes, los resultados son consistentes en cuanto a la validación de nomograma propuesto por Van Zee et al.

A pesar de que el objetivo de los distintos nomogramas realizados hasta la fecha es identificar el riesgo de metástasis en los ganglios no centinela del resto de la axila para valorar con ello la realización o no de una disección axilar complementaria, ninguno de los nomogramas incluyendo el analizado en el presente estudio esta diseñado para aquellos pacientes con ganglios positivos solo a micrometástasis.

Hasta la fecha, la interpretación clínica de las micrometástasis sigue siendo una pregunta sin respuesta. Existe protocolo que actualmente están corriendo para valorar el significado clínico de este hallazgo. Diferentes asociaciones han propuesto diversas posturas ante este hallazgos, ya sea la observación de los pacientes, la disección solo cuando se detectan por medio de H&E, o bien la disección axilar ante micrometástasis detectadas incluso solo por inmunohistoquímica. Al parecer pareciera que por cuestiones éticas y hasta no contar con los resultados de los estudios prospectivos antes mencionados, lo mas conveniente es realizar una disección de axila complementaria ante la presencia de micrometástasis detectadas por cualquier método, sin embargo esta es una decisión que debe tomar en cuenta la opinión informada de el paciente. Aun más controversial es la presencia de cúmulos de células aisladas.

## CONCLUSIÓN

## **CONCLUSION.**

En base a los resultados obtenidos en el presente estudio, no podemos recomendar la utilización del nomograma propuesto por Van Zee del Memorial Sloan-Kattering cáncer Center para predecir la posibilidad de metástasis en los ganglios no centinelas del resto de la axila para nuestros pacientes con la presencia de micrometástasis en el ganglio centinela. Se requieren de más estudios mejor diseñados para valorar la necesidad de tratamiento con disección complementaria o radioterapia a la axila en estos pacientes. Hasta la fecha parece prudente proponer a todos los pacientes en esta situación recibir un tratamiento complementaria de la axila. Habrá que esperar los resultados de los estudios ACOSOG Z0011 y NSABP B32 para hacer una recomendación pertinente a este respecto.

## APÉNDICE 1

APENDICE 1.

TABLA 1. distribución de las variables en los pacientes (n=21).

Variable.	Distribucion.	%
<b>Edad.</b>		
>60	3	14%
40-60	16	76%
< 400	2	9.5%
<b>Localizacion del tumor</b>		
CSE	13	61.9%
CIE	2	9.5%
CII	3	14%
CSI	2	9.5%
Central.	1	4.7%
<b>Etapa Clinica</b>		
I	13	61.9%
IIA	8	38%
<b>pTNM</b>		
I	8	38.0%
IIA	13	61.9%
<b>Tamaño del tumor</b>		
<1cm	1	4.7%
1-2cm	10	47.6%
>3 cm	10	47.6%
<b>Histologia</b>		
CCI	11	52.3%
CLI	0	0
Mixto	10	47.6%
<b>Grado Histologico</b>		
Bajo	1	4.7%
Intermedio	10	47%
alto	10	47%
<b>Receptores Estrógenos</b>		
Positivo	13	61.9%
negativo	8	38.0%
<b>Receptores a progesterona</b>		
Positivo	11	52.3%
negativo	10	47.6%
<b>Combinación de receptores</b>		
Positivos	8	38.0%
negativos	5	23.8%
<b>Sobre-expresion Her2-Neu</b>		
Positivo.	1	4.7%
Negativo	14	66.6%
No se determino	6	28.5%
<b>Permeacion vascular.</b>		
Positiva	6	28.3%
negativa	15	71.4%
<b>Ganglios centinelas multicortes H&amp;E.</b>		
Positivos	17	80.1%
negativos	4	19.9%
<b>Ganglios centinelas IHQ.</b>		
Positivos	21	100%
negativos	0	0%
<b>Localizacion de micrometastasis</b>		
Subcapsulares	13	61.9%
Intraparenquimatosas	5	23.8%
mixtas	2	9.5%
<b>Ganglios en DRA</b>		
Positivos	5	23.8%
1	3	14%
2	2	9.5%
negativos	16	76%
<b>Numero de ganglios DRA</b>		
<10	6	28.3%
10-20	11	52.3%
>20	4	19.9%

CSE: cuadrante superior externo, CSI: cuadrante superior interno, CII: cuadrante inferior interno, CIE: cuadrante inferior externo, HIQ: inmunohistoquímica, H&E: hematoxilina & Eosina, DRA: Disección radical de Axila, CCI: carcinoma canalicular infiltrante, CLI: carcinoma lobulillar infiltrante.

Tabla 2. Se muestra el análisis de las principales variables analizadas y la p de cada variable.

	DRA positiva o negativa	N	Media	Desviación tip.	Error típ. de la media	P
Edad	NEG	16	53.6875	13.88869	3.47217	0.26
	POS	5	48.2000	6.49615	2.90517	
Tamaño clínico del tumor	NEG	16	2.4375	1.30224	.32556	0.95
	POS	5	2.3000	.44721	.20000	
Tamaño patológico del tumor	NEG	16	2.0313	.96382	.24096	0.487
	POS	5	2.0600	.37815	.16912	
Numero deganglios en DRA	NEG	16	16.5625	10.10590	2.52647	<b>0.036</b>
	POS	5	8.8000	1.78885	.80000	
	Riesgo de ganglios positivos en DRA (nomograma)	NEG	16	12.1250	4.95143	
	POS	5	11.8000	5.21536	2.33238	0.702

Tabla 3 . Tabla de contingencia en relación a la localización del tumor.

**Tabla de contingencia**

Recuento		DRA_PO_DIC		Total
		NEG	POS	
local_tum	CSE	11	2	13
	CSI	0	2	2
	CII	3	0	3
	CIE	1	1	2
	central	1	0	1
Total		16	5	21

p: 0.063

Tabla 4. Tabla de contingencia en relación a la Etapa clínica y a la etapa patológica.

**Tabla de contingencia**

Recuento

	DRA_PO_DIC		Total
	NEG	POS	
cTNM I	10	3	13
IIa	6	2	8
Total	16	5	21

p: 0.920

**Tabla de contingencia**

Recuento

	DRA_PO_DIC		Total
	NEG	POS	
pTNM I	7	1	8
IIa	9	4	13
Total	16	5	21

p: 0.340

Tabla 5. Tabla de contingencia en relación a subtipo histológico.

**Tabla de contingencia**

Recuento

	DRA_PO_DIC		Total
	NEG	POS	
Histologia CCI	8	3	11
MIXTO	8	2	10
Total	16	5	21

p: 0.690

Tabla 6. Tabla de contingencia en relación a Grado histológico.

**Tabla de contingencia**

Recuento

		DRA_PO_DIC		Total
		NEG	POS	
Grado	BAJO	0	1	1
	INTERMEDIO	9	1	10
	ALTO	7	3	10
Total		16	5	21

p: 0.170

Tabla 7. Tabla de contingencia en relación a los receptores de estrógenos.

**Tabla de contingencia**

Recuento

		DRA_PO_DIC		Total
		NEG	POS	
Grado	BAJO	0	1	1
	INTERMEDIO	9	1	10
	ALTO	7	3	10
Total		16	5	21

p: 0.280

Tabla 8. Tabla de contingencia en relación a receptores de progesterona.

**Tabla de contingencia**

Recuento

	DRA_PO_DIC		Total	
	NEG	POS		
RP	NEG	7	3	10
	POS	9	2	11
Total		16	5	21

p: 0.525

Tabla 9. Tabla de contingencia en relación a permeación linfovascular.

**Tabla de contingencia**

Recuento

		DRA_PO_DIC		Total
		NEG	POS	
PLV	NEG	13	2	15
	POS	3	3	6
Total		16	5	21

p: 0.075

Tabla 10. Tabla de contingencia en relación a la localización de micrometastasis.

**Tabla de contingencia**

Recuento

		DRA_PO_DIC		Total
		NEG	POS	
Loc_Micr	INTRAPAR	5	0	5
	SUBCAP	10	4	14
	MIXTO	1	1	2
Total		16	5	21

p: 0.287

Tabla 11. Tabla de contingencia en relación al total de ganglios centinelas.

**Tabla de contingencia totGC \* DRA\_PO\_DIC**

Recuento

		DRA_PO_DIC		Total
		NEG	POS	
totGC	1.00	5	0	5
	2.00	7	4	11
	3.00	4	1	5
Total		16	5	21

p: 0.278

## BIBLIOGRAFÍA

## BIBLIOGRAFIA.

1. Globocan 2002: Cancer incidente, mortality and prevalence worldwide. IARC CancerBase No 5, version 2.0. IARC Press. Lyon 2004.
2. Ahmedin Jemal, Rebecca Siegel, Elizabeth Ward, Yongping Hao, Jiaquan Xu, Taylor Cancer Statistics, 2008 CA Cancer J Clin 2008;58:71-96
3. RHPN 2003.
4. Peto R, Boreham J, Clarke M, Davies C, Veral B. UK and USA breast cancer deaths down 25% in year 2000 at ages 20 – 69 years. Lancet 2000;355: 1822
5. Collaborative group on hormonal factors in breast cancer. Familial breast cancer: collaborative reanalysis of individual data from 52 epidemiological studies including 58 209 women with breast cancer a 101 986 women without the disease. Lancet 2001;358:1389-99
6. MacMahon B, General Motors Cancer Research prizewinners Laureates lectures. Reproduction and cancer of the breast. Cancer 1993;71:3185-88
7. McPherson K, Steel CM, Dixon JM. ABC of breast diseases. Breast cancer epidemiology, risk factors and genetics. BMJ 2000; 321:624-28
8. Million women study collaborators. Breast cancer and hormone replacement therapy in the million women study. Lancet 2003;362:419-27
9. Brinton J, Hoover R, Fraumeni J. Reproductive factors in aetiology of breast cancer. Br J Cancer 1983;47:757-762
10. Thomas D, Lilienfeld A, Geographic, reproductive, and sociobiological factors. In: Stoll BA, ed. Risk factors in breast cancer. Chicago: Heinemann 1976:25-23
11. Van den Brandt PA, Spiegelman D, Yaun SS et al. Pooled analysis of prospective cohort studies on height, weight and breast cancer risk. Am J Epidemiol 2000;152;514-27
12. IARC Handbook on cancer prevention. Vol 6. Weight control and physical activity. Press: Lyon 2002: 144-154
13. Collaborative group on hormonal factors in breast cancer. Breast cancer and hormonal contraceptives: collaborative reanalysis of individual data on 53 297 women with breast cancer and 100 239 women without breast cancer from 54 epidemiological studies. Lancet 1996;347: 1713-1727
14. Veronesi U, Boyle P, Orecchia R, Viale G. Breast cancer. Lancet 2005; 365:1727-41
15. Laronga C, Asno D, Hoover S, Cox J, Cantor A, Cox C, Bradford W. Paget's disease in the era of sentinel lymph node biopsy Am, J surg 2006;192: 481-483.
16. Benson SR, Blue J, Judd K, Harman JE. Ultrasound in no better than mammography for detection of invasive breast cancer. Am J Surg 2004;188: 381-85
17. Armstrong K, Micco E, Carney A, Stopfer J, Putt M. Radical differences in the use of BRCA1/2 Testing among women with a family history of breast or ovarian cancer. JAMA 2005;293(14): 1729-36
18. Walsh T, Casadei S, Coats KH, Swishwe E, Stray SM et al. Spectrum of Mutations in BRCA1, BRCA2, CHEK2, and TP53 in Families at High Risk of Breast Cancer JAMA 2006;295(12) 1379-1388
19. Stratton MR, Ford D, Neuhasen S et al. Familial male breast cancer is notlinked to the BRCA1 locus on chromosome 17q. Nat Genet 1995;7:103-107

20. Helvie MA, Chang HP, Adler DD, Boyd PG. Breast thickness in routine mammograms: effect on image quality and radiation dose. *AJR Am J Roentgenol* 1994;163:1371-74
21. Basset LW, Breast imaging in: Bland KL, Copeland III EM. Eds. *The breast*. Philadelphia: WB Saunders 1998
22. Knesshaw PJ, Turnbull LW, Drew PJ. Current applications and future directions of MR mammography. *Br J Cancer* 2003;88:4-10
23. Heywang-Kkobrunner SH, Bock U, Bradley WG Jr et al. International investigation of breast MRI: results of a multicentre study (11 sites) concerning diagnostic parameters for contrast-enhanced MRI based on 519 histopathologically correlated lesions. *Eur Radiol* 2001;11:531-46
24. Wahl RL, Siegel BA, Coleman RE, Gatsonis CG. Prospective multicentre study of axillary nodal staging by PET in breast cancer: a report of the staging breast cancer with PET study Group. *J Clin Oncol* 2004;22:277-85
25. Hammond S, Keyhani-Rofagha S, O'Toole R. Statistical analysis of fine needle of the breast : a review of 678 cases plus 4265 cases from the literature. *Acta Cytol* 1987;31: 276
26. Moore MM, Hartgett CW, Hanks JB et al. Association of breast cancer with the finding of atypical ductal hyperplasia at core breast biopsy. *Ann Surg* 1997;225: 726-30
27. *Cancer. Principles & Practice Oncology*. Devita. 2003.
28. Ravdin PM. Is Her 2/neu value in identifying patients who particularly benefit from anthracyclines during adjuvant therapy? A qualified yes. *J Natl Cancer Inst Monogr* 2001;30:80
29. Pietras RJ. Interactions between estrogen and growth factor receptors in human breast cancers and the tumor-associated vasculature. *Breast J* 2003;9:361.
30. Coulombe G, Tyldesley S, Speers C, Paltiel C, Aquino-Parsons C, Bernstein V, et al. Is mastectomy superior to breast-conserving treatment for young women? I. *J. Radiation Oncology*, 2007. in press.
31. Haagensen CD, Bodian C, A personal experience with Halsted's radical mastectomy. *Ann Surg*, 1984;199: 143-150
32. Say C, Donegan WL. A biostatistical evaluation of complications from mastectomy. *Surg Gynecol Obstet* 1974;138: 370-376
33. Patey DH, Dyson WH. The prognosis of carcinoma of the breast in relation to the type of operation performed. *Brit J Cancer*. 1948;2:7-13.
34. Crile G Jr., Hoerr SO. Results of treatment of carcinoma of the breast by local excision. *Surg Gynecol Obstet*. 1971; 132:780-782.
35. Fisher B, Redmond C, Fisher ER, et al. Ten-year results of a randomized clinical trial comparing radical mastectomy and total mastectomy with or without radiation. *N Engl J Med*. 1985;312:674-681.
36. Fisher B, Bauer M, Margolese R, et al. Five-year results of a randomized clinical trial comparing total mastectomy and segmental mastectomy with or without radiation in the treatment of breast cancer. *N Engl J Med*. 1985;312:665-673.
37. Fisher B, Redmond C, Poisson R, et al. Eight-year results of a randomized clinical trial comparing total mastectomy and lumpectomy with or without radiation in the treatment of breast cancer. *N Engl J Med*. 1989;320:822-828.

38. Veronesi U, Saccozzi R, Del Vecchio M, et al. Comparing radical mastectomy with quadrantectomy, axillary dissection, and radiotherapy in patients with small cancers of the breast. *N Engl J Med*. 1981;305:6-11.
39. Van Dongen JA, Voogd AC, Fentiman IS, et al. Long term results of a randomized trial comparing breast-conserving therapy with mastectomy: European Organization for Research and Treatment of Cancer 10801 Trial. *J Natl Cancer Inst*. 2000;92:1143-1150.
40. Anonymous. NIH Development Conference on the treatment of early-stage breast cancer, Bethesda, MD, June 18-21, 1990. *J Natl Cancer Inst Monogr*. 1992;11:1-187.
41. Petrek JA, Blackwood MM. Axillary dissection: Current practice and technique. *Curr Probl Surg*. 1995;32:259-321.
42. Moffat FL Jr, Senofsky GM, Davis K, Clark KC, Robinson DS, Ketcham AS. Axillary node dissection for early breast cancer: some is good, but all is better. *J Surg Oncol*. 1992;51:8-13
43. Morton DL, Wen DR, Wong JH, et al. Technical details of intraoperative lymphatic mapping for early stage melanoma. *Arch Surg* 1992;127:392-399.
44. Schrenk P, Rieger R, Shamiyeh A, Wayand W. Morbidity following sentinel lymph node biopsy versus axillary lymph node dissection for patients with breast carcinoma. *Cancer* 2000;88:608-614.
45. Noguchi S, Aihara T, Nakamori S, et al. The detection of breast carcinoma micrometastases in axillary lymph nodes by means of reverse transcriptase-polymerase chain reaction. *Cancer* 1994;74:1595-1600.
46. Lockett MA, Baron PL, O'Brien PH, et al. Detection of occult breast cancer micrometastases in axillary lymph nodes using a multimarker reverse transcriptase-polymerase chain reaction panel. *J Am Coll Surg* 1998;187:9-16.
47. Greene FL, Page DL, Fleming ID, et al. *AJCC Cancer Staging Manual*. 6th ed. New York: Springer-Verlag; 2002.
48. Xu X, Roberts SA, Pasha TL, et al. Undesirable cytokeratin immunoreactivity of native nonepithelial cells in sentinel lymph nodes from patients with breast carcinoma. *Arch Pathol Lab Med* 2000;124: 1310-1313.
49. Lockett MA, Baron PL, O'Brien PH, et al. Detection of occult breast cancer micrometastases in axillary lymph nodes using a multimarker reverse transcriptase-polymerase chain reaction panel. *J Am Coll Surg* 1998;187:9-16.
50. Aihara T, Fujiwara Y, Ooka M, et al. Mammaglobin B as a novel marker for detection of breast cancer micrometastases in axillary lymph nodes by reverse transcription-polymerase chain reaction. *Breast Cancer Res Treat* 1999;58:137-140.
51. 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;18:2560-2566.
52. Wong SL, Edwards MJ, Chao C, et al: Predicting the status of the nonsentinel axillary nodes: A multicenter study. *Arch Surg* 136:563- 568, 2001
53. 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.[see comment]. *Ann Surg Oncol* 10:1140- 1151, 2003

54. Nasser IA, Lee AK, Bosari S, et al: Occult axillary lymph node metastases in “nodenegative” breast carcinoma. *Hum Pathol* 24:950- 957, 1993
55. Chu KU, Turner RR, Hansen NM, Brennan MB, Bilchik A, Giuliano AE. Do all patients with sentinel node metastasis from breast carcinoma need complete axillary node dissection? *Ann Surg* 1999; 229:536–41.
56. Cady B. Case against axillary lymphadenectomy for most patients with infiltrating breast cancer. *J Surg Oncol* 1997;66:7–10.
57. Rahusen FD, Torrenga H, van Diest PJ, et al. Predictive factors for metastatic involvement of nonsentinel nodes in patients with breast cancer. *Arch Surg* 2001;136:1059–63.
58. Bevilacqua JS, Kattan W, Fey JV, Cody III H, , Borgen P, Van Zee K. Doctor, What Are My Chances of Having a Positive Sentinel Node? A Validated Nomogram for Risk Estimation. *J Clin Oncol* 25:3670-3679. 2007
59. Alran S, De Rycke J, Fourchette V, Charitansky H Laki F, Christine M Benamor M, et al. Validation and Limitations of Use of a Breast Cancer Nomogram Predicting the Likelihood of Non–Sentinel Node Involvement After Positive Sentinel Node Biopsy. *Ann. Surg. Oncol.* 2007; 14, (8): 2195-2201
60. Nacional Comprehensive Cancer Network V.2.2008. Clinical Practice guidelines in oncology. Breast.
61. Rutgers E. Sentinel node biopsy: interpretation and management of patients with immunochemistry-positive sentinel nodes an those with micrometastasis. *J Clin Oncol* 2008; 26 (5) : 698-702.