



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
UNIDAD MEDICA DE ALTA ESPECIALIDAD
HOSPITAL DE ONCOLOGIA DEL CMN SIGLO XXI

**SUBTIPO MOLECULAR COMO FACTOR PREDICTIVO DE GANGLIOS NO
CENTINELAS AFECTADOS EN PACIENTES CON CÁNCER DE MAMA Y GANGLIO
CENTINELA POSITIVO**

TESIS

PARA OBTENER EL GRADO DE ESPECIALISTA EN: GINECOLOGIA ONCOLOGICA

PRESENTA:

DRA. AZUCENA MENDOZA CRUZ

ASESOR DE TESIS:

DR. JAIME ALONSO RESÉNDIZ COLOSIA

México, D.F.

2015



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.

"2015, Año del Generalísimo José María Morelos y Pavón".

Dictamen de Autorizado

Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud 3602
HOSPITAL DE ONCOLOGIA, CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI, D.F. SUR

FECHA 03/06/2015

DR. JAIME RESÉNDIZ COLOSIA

PRESENTE


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

SUBTIPO MOLECULAR COMO FACTOR PREDICTIVO DE GANGLIOS NO CENTINELAS AFECTADOS EN PACIENTES CON CÁNCER DE MAMA Y GANGLIO CENTINELA POSITIVO.

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

Núm. de Registro
R-2015-3602-17

ATENTAMENTE,


DR. (A). PEDRO ESCUDERO DE LOS RÍOS

Presidente del Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud No. 3602

IMSS

SEGURIDAD Y SALUD GARANTIZADAS

DRA. AZUCENA MENDOZA CRUZ
AUTOR DE TESIS
MÉDICO RESIDENTE DEL TERCER AÑO GINECOLOGÍA ONCOLÓGICA

DR. JAIME ALONSO RESÉNDIZ COLOSIA
PROFESOR ADJUNTO DEL CURSO DE GINECOLOGÍA ONCOLÓGICA
JEFE DEL SERVICIO DE TUMORES DE MAMA
HOSPITAL DE ONCOLOGÍA CMN SIGLO XXI

DR. FÉLIX ODILÓN QUIJANO CASTRO
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE GINECOLOGÍA ONCOLÓGICA
JEFE DEL SERVICIO DE GINECOLOGÍA ONCOLÓGICA
HOSPITAL DE ONCOLOGÍA CMN SIGLO XXI

DR. GABRIEL GONZÁLEZ ÁVILA
JEFE DE EDUCACIÓN E INVESTIGACIÓN EN SALUD
HOSPITAL DE ONCOLOGÍA CMN SIGLO XXI

ÍNDICE

	Pág.
I. Antecedentes	7
II. Pregunta de investigación	18
III. Planteamiento del Problema	18
III. Justificación	19
IV. Objetivos	20
4.1. General	20
4.2. Específicos	20
V. Hipótesis	21
VI.-Pacientes y Métodos	21
6.1.-Tipo de Estudio	21
6.2.- Población	21
6.3.- Tamaño de la muestra	22
6.4.- Criterios de Inclusión	22
6.5.- Criterios de Exclusión	22
6.6.- Criterios de Eliminación	22
VII.-Variables	23
7.1.- Variable dependiente	23
7.2.- Variable Independiente	23
VIII.-Definición Operacional de las variables	25
IX.- Descripción General del Estudio	28
X.- Análisis estadístico	29
XI.- Recursos e infraestructura	29
XII.- Consideraciones éticas	29
XIII.- Recursos	30

XIV.- Resultados	31
XV.- Discusión	38
XVI.- Conclusiones	41
XVII.-Cronograma	42
XVIII.-Bibliografía	43
XIX.- Anexos	46

RESUMEN

INTRODUCCIÓN. El estado ganglionar en el cáncer de mama es el factor pronóstico más importante. En pacientes con etapas clínicas I y II, el mapeo linfático con biopsia de ganglio centinela es el tratamiento estándar. Se ha demostrado que hay una relación entre el subtipo molecular y el riesgo de metástasis para ganglios axilares. Los datos en cuanto a que subtipos tienen alto riesgo de presentar metástasis a ganglios no centinelas son limitados.

OBJETIVO. Reportar cuál es el porcentaje de ganglios no centinelas positivos encontrados en la disección axilar en relación a el perfil biológico que presenta el tumor primario en mama.

MATERIAL Y MÉTODOS. Estudio observacional, descriptivo, transversal y retrospectivo. Pacientes con cáncer de mama con etapas clínicas I y II, axila clínicamente negativa, sometidas a mapeo linfático y estudio de inmunohistoquímica del estado de los receptores hormonales y del HER 2 neu, sometidas a disección radical de axila después de un ganglio centinela positivo, del 1ero de enero de 2010 a 31 marzo de 2015.

RESULTADOS. De 38 casos la relación por porcentaje de las pacientes con ganglios no centinelas positivos y el perfil molecular fue: Luminal 34 pacientes (89.47%), Her 2 Neu sobreexpresado 3 pacientes (7%) y Triple Negativo en 1 (2.6%).

CONCLUSIONES. En el servicio de Tumores de mama del H.O. CMN Siglo XXI, las pacientes con perfil Luminal, tienen mayor posibilidad de presentar enfermedad residual axilar, posterior a obtener un ganglio centinela positivo. Esto es similar a lo descrito por la literatura mundial.

I.- ANTECEDENTES

El Cáncer de mama es el cáncer más frecuente a nivel mundial en la mujer. En 2010, se estimó que en EEUU se diagnosticaron cerca de 210, 000 nuevos casos de cáncer invasor y más de 40, 000 muertes a causa del mismo. En México, Globocan de 2008 reportó incidencia de 13, 939 casos (21%) y mortalidad de 5217 casos (7%). El RHNM 2003 reportó una incidencia de 12, 488 casos (11%) y por Etapa clínica (EC) 0 17.4 %, EC II 34%, EC III y IV 42%, No clasificable 16%. El INEGI reportó 74, 685 muertes por cáncer en el 2010 (13% de las muertes en México) de las cuales 5, 094 (13%) se deben a cáncer de mama invasor. (1)

El estado ganglionar es el factor pronóstico más importante en esta enfermedad por lo que conocer el mismo es de suma importancia para decidir el tratamiento. El compromiso ganglionar se encuentra en 10-30% de las pacientes con T1 (< 2 cm), 45 % para tumores T2 (2-5 cm) y 55-70% para tumores T3 (> 5 cm). (2)

El significado pronóstico del compromiso ganglionar también involucra el número de ganglios afectados. La linfadenectomía axilar con estudio histopatológico es el estudio de elección para determinar lo anterior. En la evaluación clínica existe de 29-38% de falsos negativos y los diferentes estudios de imagen como TAC, PET y Mastografía no son suficientes para determinar de una manera adecuada las decisiones clínicas. (3)

Desde la descripción de la linfadenectomía axilar por Halsted a mediados del siglo XIX, la disección axilar había tenido un papel principal en el tratamiento del cáncer de mama; sin embargo en pacientes en etapas iniciales sin ganglios axilares palpables, más de la mitad de las piezas no contenían metástasis ganglionares, por lo que su utilidad se cuestionó. (4)

La técnica de Biopsia de Ganglio Centinela fue descrita por Cabañas el cual publicó un reporte acerca del drenaje linfático del pene a los ganglios cerca de la vena epigástrica superficial en 1977(5). Varios años después Morton, aplica esta técnica en pacientes con melanoma cutáneo EC I sin ganglios metastásicos. En 1994, Krag describe la primera serie de Mapeo Linfático en pacientes con cáncer de mama y, desde entonces, varios investigadores independientes lo han validado y se ha convertido probablemente en el procedimiento de etapificación más innovador de las últimas dos décadas. La técnica se basa en el concepto de que el ganglio centinela es el primer ganglio al cual drena el tumor primario y refleja el estado ganglionar. (6)

Conocer el estado ganglionar axilar tuvo inicialmente tres objetivos: pronóstico, incrementar el control regional y seleccionar a las pacientes candidatas a tratamiento sistémico. El papel pronóstico de la linfadenectomía es probablemente el único que actualmente se le puede atribuir debido a que el ensayo NASBP-04 demostró que la linfadenectomía axilar no incrementa el control regional, ni la supervivencia en pacientes sin ganglios metastásicos. (7)

Las indicaciones para realización de esta técnica han sido modificadas a través de los años y actualmente aún han debatido acerca de alguna de ellas. Muchos centros usan la biopsia del ganglio centinela sólo en pacientes con tumores unifocales menores a 3 cm, algunos otros han extendido su aplicación a tumores T2 y T3 (>5 cm), carcinomas multifocales o multicéntricos, o a pacientes que recibieron quimioterapia neoadyuvante. Recientemente, el procedimiento es reconocido como tratamiento estándar para etapas clínicas I y II (2)

La aceptación de la técnica de la Biopsia de Ganglio Centinela por la mayoría de los grupos no ha conllevado la homogeneidad en la metodología para llevarla a cabo (8). La identificación y biopsia del o los ganglios centinelas puede realizarse utilizando colorante, isótopo, colorante o isótopo (técnica mixta), inyectando estos trazadores en distintas localizaciones (peritumoral, subcutánea, periareolar o combinada) y con diferencias en las dosis del trazador, el número de inyecciones utilizadas o el momento de su inyección previo a la cirugía. (9)

En un metanálisis de 69 estudios con un total de 8, 059 pacientes en quienes se realizó biopsia del ganglio centinela y posteriormente disección radical de axila, se demostró variabilidad en la realización de la técnica en los diferentes centros. Sin embargo; resultados recientes de un estudio multi institucional mostró que todos en general presentaron tasas de identificación excelentes, con rangos entre 93 a 97%, pero ninguno documentó tasa de falsos negativos menores a 5%. La más baja tasa de falsos negativos fueron obtenidos en 2 estudios en los cuales fue realizada la linfografía preoperatoria y mapeo linfático. En el estudio ALMANAC, la tasa de falsos negativos fue de 6.7%. Sin embargo; si sólo se considera la aplicación del azul patente, la tasa de falsos negativos fue de 9.1 %. (2) Se han reportado estudios donde los falsos negativos se encuentran de 5 % a 15%, y disminuye el porcentaje de acuerdo a la experiencia del cirujano (3)

Aunque en la disección radical de axila posterior a la biopsia de ganglio centinela positivo se mostró afección de aproximadamente 35-60%, la recurrencia axilar es reportada en 0.2 a 0.9% para enfermedad micrometástasica y alrededor de 1 % para enfermedad macrometástasica. Basado en estos resultados la hipótesis de que la enfermedad metastásica en la axila no incrementa la recurrencia regional ha sido aceptada (10)

En un estudio multicéntrico, la tasa de falsos negativos fue de 17.7% si sólo 1 ganglio centinela es resecado, 10% en el caso de 2 ganglios, 6.9% si 3 ganglios son removidos, 5.5 % si son 4 y 1 % si son más de 5 ganglios o más. Estos resultados no deben traducir que el procedimiento óptimo implica remover múltiples ganglios. La palpación cuidadosa del cirujano en el campo quirúrgico también es requerida para identificar ganglios sugestivos. (11)

CONSIDERACIONES TÉCNICAS

La técnica por la cual se identifica el ganglio centinela se conoce como Mapeo Linfático y consiste en infiltrar un material de Linfografía en el sitio del tumor y posteriormente identificarlo en el ganglio de la zona de drenaje linfático. Se define al ganglio centinela como el localizado directamente en la vía de drenaje y el primero en recibir la linfa proveniente de la linfa del tumor. (12)

Son 3 las formas de efectuar este procedimiento: a) infiltración de colorante azul patente b) inyección de un radiocoloide y c) combinación de colorante y radiocoloide. Sin embargo, el sitio de inyección óptimo para los agentes trazadores, resulta aún controversial. Con la técnica de radioisótopo, especialmente para los tumores del cuadrante superior externo, el alto grado de radiación de fondo de los sitios tumorales, hace difícil la discriminación de los ganglios axilares ligeramente radiactivos. (2)

Para resolver este problema otros investigadores han investigado otras técnicas. Se han realizado varios estudios en los cuales el azul patente o el isótopo radiotrazador se inyectó ya sea debajo o en la piel que recubre el tumor o dentro del tejido subareolar. El enfoque subdérmico o intradérmico se basa en la idea de que la piel que cubre el parénquima de mama tiene el mismo origen embriológico como el tejido subyacente y por tanto deben compartir el mismo patrón de drenaje linfático. En enfoque subareolar se basa en estudios que indican que esta zona proporciona una ruta de acceso central a la

vía linfática periférica. Sin duda, la comunicación entre los linfáticos dérmicos y vasos linfáticos es mucho más rico a nivel subcutáneo que en el sitio peritumoral. La administración de un radiotrazador en los sitios subdérmicos o subareolares mejora la tasa de identificación del ganglio centinela (13). En series retrospectivas, las reacciones alérgicas con el azul patente han sido reportadas en 0.7 a 1.9%. (3)

Los ganglios centinelas de la mamaria interna pueden ser visualizados con una inyección peritumoral de radioisótopo. A medida que la técnica de radioisótopo y azul patente son complementarias, la inyección peritumoral y subdérmica también pueden complementarse, lo que resulta en una mayor tasa de éxito de identificación del ganglio centinela (14). En EEUU el coloide sulfuro de Tecnecio 99m TC es el único producto comercial y el radiotrazador más comúnmente usado en Linfografía en la detección. La sal de sodio es la forma activa del azul patente (15). Cuando se utilizan ambos métodos la tasa de detección del ganglio centinela es aproximadamente de 95-100%. En aproximadamente 1-2% de las pacientes no es posible la detección intraoperatoria del ganglio centinela y no es posible determinar el estado de los ganglios axilares (16)

Los depósitos micrometástasicos encontrados en los ganglios centinelas varían en tamaño. Las micrometástasis se definen como depósitos de tumor entre 0.2 mm y 2 mm de tamaño, las células tumorales aisladas son aquellas con tamaño < 0.2 mm. De 20 a 35% de los pacientes con ganglio centinela positivo presentan células con micrometástasis. (5)

Entre pacientes con ganglios centinela positivo, 48.3% tienen ganglios positivos no centinelas. Pacientes que presentan células con tumor aislado, tienen de 5 a 10% de posibilidad de presentar enfermedad si se realiza la disección radical de axila. Para pacientes con enfermedad ganglionar micrometástasica se encuentra posteriormente de 20% a 35% de ganglios positivos no centinelas. (7)

En un estudio realizado por Calhoun et al, se evaluó la frecuencia de ganglios no centinelas positivos cuando se realizó la disección radical de axila, en pacientes que presentaron células tumorales aisladas en la biopsia de ganglio centinela. 61 pacientes fueron incluidas, 58 de las 61 pacientes que fueron sometidas a la disección radical de axila por células tumorales aisladas tuvieron ganglios centinelas negativos, 1 tenía macrometástasis y tuvieron enfermedad micrometástasica. Cuando la disección radical de axila fue realizada en pacientes con células tumorales aisladas, 3.3% presento

enfermedad micrometástasica y 1.6% presentó macrometástasis. No se presentó recurrencia axilar en las pacientes que rehusaron la disección radical de axila. (11)

Se ha demostrado en diversos estudios, que la biopsia de ganglio centinela puede predecir exactamente el estado de los ganglios linfáticos axilares en pacientes con ganglios clínicamente negativos. Sólo 5-15 % de pacientes con cáncer de mama temprano, con ganglio centinela negativo tienen metástasis en la pieza quirúrgica posterior a la disección radical de axila. (7)

Múltiples estudios indican que la evaluación clínica (versus examinación histopatológica) tiene valor predictivo positivo en un rango de 64-82% y valores predictivos negativos en rango de 50-63%, con precisión global en el rango de 63-68%. En un estudio de 2, 027 casos consecutivos de mapeo linfático usando la técnica de ganglio centinela, realizados por 2 cirujanos experimentados el examen clínico de la axila fue inadecuado en 41% de los pacientes. (15)

El Dr. Cheng, encontró que en 63.3% de pacientes con metástasis en la pieza quirúrgica no se logró visualizar de forma preoperatoria los ganglios centinelas (16) La imposibilidad para visualizar el ganglio centinela ha sido reportado en 4.9% de los pacientes con axila clínicamente negativa, en 9.6% de pacientes con 1 a 3 ganglios positivos y en un 50% de pacientes con más de 4 ganglios positivos. Una posible explicación para esto es el hallazgo de que como el número de ganglios afectados es mayor, los canales linfáticos se encuentran progresivamente infiltrados con células tumorales y no permiten el paso de los radiocoloides. (17)

Debido a que la Disección radical de Axila (DRA) incrementa el riesgo de complicaciones, como linfedema, dolor crónico en hombro, debilidad en el brazo y disfunción de la articulación, sin beneficio en la sobrevida, no se realiza en forma rutinaria en pacientes con ganglios linfáticos negativos. (8)

En el estudio del Dr. Veronesi, donde comparaba la realización de la disección radical de axila en comparación con realizar el ganglio centinela, demostró que la proporción de pacientes que tenían ganglio centinela negativo era similar en el grupo donde se realizaba la disección radical de axila y al realizar el seguimiento a 60 meses reportó mejoría en la sobrevida global en el grupo de ganglio centinela, haciendo ver que

esta técnica era adecuada y disminuía en mucho la morbilidad y estancia hospitalaria de las pacientes (6)

En pacientes con ganglios centinelas positivos, el involucro de los ganglios linfáticos axilares se observa en 40-60%. Las metástasis encontradas en los ganglios linfáticos axilares se consideran de alto riesgo para enfermedad progresiva, por lo que la disección radical de axila es recomendada para lograr control regional en pacientes con ganglio centinela positivo. (4)

Sin embargo, varios estudios prospectivos muestran que la tasa de fracaso regional es inferior a la esperada en pacientes que no se someten a disección radical de axila en quienes se realiza biopsia de ganglio centinela sólo basado en la incidencia de metástasis axilares. No se observó diferencia en la sobrevida entre pacientes con sólo biopsia de ganglio centinela y pacientes con biopsia de ganglio centinela y disección radical de axila o radioterapia regional. (2)

Generalmente deben ser disecados 8 o más ganglios axilares, independientemente de las metástasis axilares, ya que muchos cirujanos consideran que el número de ganglios resecados en la disección radical de axila se asocia con una evaluación adecuada del estado ganglionar. (5)

En el estudio del Colegio de Cirujanos Oncólogos Z0011, las pacientes con cáncer de mama en etapa temprana y axila clínicamente negativas con ganglio centinela positivo fueron aleatorizadas en realizar disección radical de axila o no, con mediana de seguimiento a 6.3 años y no se observó diferencia entre los dos grupos en cuanto a la sobrevida global y sobrevida libre de progresión o locorregional. La sobrevida global a 5 años observada fue de 91.8% en pacientes sometidas a disección radical de axila y 92.5% en pacientes sometidas a biopsia de ganglio centinela. La media total de número de ganglios resecados fue 17 en el grupo de la Disección Radical de Axila y 2 en el grupo de biopsia de ganglio centinela. En el grupo de la disección radical de axila, 97 de 355 pacientes (27.3%) tuvieron metástasis ganglionares incluyendo 10% de pacientes con biopsia de ganglio centinela con micrometástasis que macroscópicamente no tenían afección. 21% de los pacientes sometidos a la disección radical de axila tuvieron 3 o más ganglios afectados a comparación del 3.7% de los pacientes sometidos a Biopsia de Ganglio centinela. En 13.7% de las pacientes sometidas a disección radical de axila se observó afección de 4 o más ganglios y en 1.0% de las pacientes en las que se realizó

biopsia de ganglio centinela. Los resultados del estudio documentan la alta tasa de control locoregional alcanzado con terapia multimodal, incluso sin la disección radical de axila. La tasa de recurrencia axilar fue de 0.9% en el grupo de biopsia de ganglio centinela. (14)

El Grupo Internacional de Estudio del Cáncer de mama diseñó su ensayo 23 01, cuyo objetivo era determinar si al omitir la disección radical de axila, había resultados inferiores cuando se realizaba la disección radical de axila en pacientes con 1 o más micrometástasis en ganglio centinela con tumor máximo de 5 cm. Después de seguimiento a 5 años, no hubo diferencia encontrada entre los grupos en cuanto a la sobrevida global y período libre de progresión. En ambos estudios, la recurrencia axilar en el grupo al que no se realizó disección radical de axila fue de 1%. (15)

En el estudio AMAROS, la disección radical de axila y la radioterapia a axila fue comparada después de seguimiento a 5 años, donde se encontró que la sobrevida global fue equivalente así como el período libre de progresión.(16)

COMPLICACIONES DE LA BIOPSIA DE GANGLIO CENTINELA

Las complicaciones de realizar la biopsia de ganglio centinela son menos frecuentes y menos severas que las complicaciones por la realización de la disección radical de axila. En el estudio prospectivo realizado por el ACOSOG, la infección de la herida quirúrgica ocurrió en 1.0%, el seroma ocurrió en 7.1% y el hematoma ocurrió en 1.4%.(13) Las reacciones alérgicas secundarias al uso del azul patente se presentan en aproximadamente 1-3 % que en comparación con los radiotrazadores, las cuales pueden ser: necrosis de la piel, angioedema, celulitis infecciosas, cambios inflamatorios de la piel y en ocasiones anafilaxis. (17)

ANÁLISIS TRANSOPERATORIO DE GANGLIO CENTINELA

En un estudio donde se revisaron 305 ganglios centinelas, se sometió a evaluación mediante inclusión, citología y corte por congelación. Los 3 métodos mostraron sensibilidad similar: el corte por congelación 59%, la inclusión 57% y citología 59%. En cuanto a la detección de macrometástasis: corte por congelación 96%, inclusión 93% y citología 93%. Para detección de micrometástasis corte por congelación 27%, inclusión 27% y citología 30% (13). Los ganglios son evaluados por el color, medidos y cortados en secciones no mayores de 2.0 mm y paralelo a su diámetro mayor. Cada ganglio se incluye en diferentes cápsulas. En el estudio transoperatorio, se ha encontrado en un metanálisis

que 75% de las pacientes sometidas a mapeo linfático por biopsia de ganglio centinela no tienen tumor en el mismo. Por cada 100 pacientes evaluadas e estudio transoperatorio, 16 a 17 presentan ganglios positivos y 8 a 9 pueden presentar falsos negativos. (18)

RECURRENCIA POSTERIOR A BIOPSIA DE GANGLIO CENTINELA POSITIVO

Anteriormente, en caso de que la biopsia de ganglio centinela sea positiva, debía proceder a realizarse la disección radical de axila. En caso de que en el reporte definitivo se encontrarán 4 o más ganglios positivos, la radioterapia adyuvante está indicada para tratar además los ganglios supra e infraclaviculares. Como se ha comentado antes, el estudio AMAROS tiene la finalidad de comparar cuál es el control locorregional obtenido entre el tratamiento de las pacientes con radioterapia y la disección radical de axila.

La recurrencia axilar documentada en la literatura para enfermedad micrometástasica es de 0.2 % y 0.9% posterior a la disección radical de axila y alrededor de 1% en caso de enfermedad macrometástasica. (14)

En un meta análisis realizado en 27 estudios con 3468 pacientes que se identificaron con enfermedad micrometástasica en quienes no se realizó disección radical de axila con seguimiento a 42 meses, se reportó recurrencia axilar de 0.3%. (19)

Yiet al, demostró índices de recurrencia en pacientes con biopsia de ganglio centinela positiva para enfermedad macrometástasica de 0.1 % en 1473 pacientes. Las tasas en general varían entre 0 % y 0.9% para enfermedad micrometástasica y 0.2 % y 2% para enfermedad macrometástasica. Se ha demostrado que en estudios con seguimientos de 1 a 42 meses, las pacientes presentan la mayor incidencia de recurrencia loco-regional, e inclusive más del 90% de las que presentan la recurrencia es de 2 a 3 años posterior a la cirugía (20)

Múltiples resultados han sugerido que completar la disección radical de axila no beneficia a pacientes con ganglios centinelas positivos. En primer lugar las pacientes reciben terapia sistémica adyuvante y/o radioterapia que incluye una parte de axila y por tanto trata las metástasis ganglionares, en segundo lugar; aproximadamente el 50% de las pacientes con ganglio centinela positivo no presentan en el reporte definitivo de la disección radical de axila metástasis a ganglios centinelas no positivos por lo que las pacientes son expuestas a una cirugía innecesaria y en algunos otras series , se reporta

que sólo el 30% de las pacientes con ganglios positivos tienen 4 o más ganglios metastásicos al realizar la disección radical de axila. (14)

Algunos otros autores; sugieren que al contrario de lo que se ha comentado, realizar la disección radical de axila posterior a la biopsia de ganglio centinela positivo puede ser benéfico para el 50% de las pacientes (por que presentan metástasis ganglionares), el conocimiento del número total de ganglios involucrados provee de información pronóstica importante y es una guía para otorgar el tratamiento adyuvante. Por último, puede tener un efecto terapéutico a través del control regional. La respuesta patológica en el tumor primario ha sido útil para predecir la respuesta en los ganglios axilares. (21)

PERFIL MOLECULAR DEL CÁNCER DE MAMA Y PRESENCIA DE METÁSTASIS EN GANGLIOS NO CENTINELAS

Desde hace una década aproximadamente, se analizó el cáncer de mama desde el punto de vista de la Inmunohistoquímica y se determinó que existen varios subtipos con diferentes patrones de expresión genética y pronóstico. Se ha clasificado en 4 principales subtipos moleculares: Luminal A receptores de estrógeno positivos (RE), receptores de progesterona positivos (RPr) y c-erB-2 negativo (HER 2), Luminal B: RE positivos RPr positivos HER2 positivo, HER 2 Sobre-expresado: RE negativos RPr negativos HER2 positivo Triple Negativo: RE negativos RPr negativos HER 2 negativo. (22)

El subtipo Luminal A es el más frecuente y corresponde aproximadamente al 40% de los tumores. El Luminal B corresponde al 20%. Her 2 sobreexpresado al 10-15% y Triple Negativo I al 15-20% .El subtipo HER 2 sobreexpresado y Triple negativo presentan alto riesgo de recaída temprana, el subtipo Luminal A presenta asociación importante con la presencia de ganglios axilares positivos, en cambio, el subtipo HER 2 sobreexpresado parece presentar mayor número de metástasis a distancia de preferencia a nivel visceral y sistema nervioso central. (15)

Conocer el fenotipo molecular favorece el avance en la identificación de biomarcadores y subgrupos de pacientes en la búsqueda de terapias blanco, para acercarse cada vez más a la práctica ideal de la medicina personalizada (23)

Gulben, et al, realizaron un estudio con el objetivo de identificar el efecto de estos subtipos en las metástasis ganglionares en pacientes con ganglios centinelas positivos. Los factores de riesgo se definen por la probabilidad de metástasis en ganglios no centinelas, histología del tumor primario, el tamaño de la metástasis en los ganglios linfáticos o carga tumoral, número de ganglios positivos, invasión linfovascular, la extensión extracapsular de las metástasis, y la relación de ganglios centinelas positivos con respecto al número de los mismos resecados. Sin embargo; ninguno de estos parámetros es suficiente tomando a los mismos de manera aislada para identificar a las pacientes que requieren disección radical de axila. Debido a que los subtipos moleculares en el cáncer de mama tienen respuestas variables a tratamientos y resultados oncológicos, se ha demostrado que hay una relación entre el subtipo y el riesgo de metástasis para uno o más ganglios axilares. A pesar de ello, los datos que tenemos en cuanto a que subtipos tienen alto riesgo de presentar metástasis a ganglios no centinelas son limitados. (24)

En un estudio retrospectivo, la proporción de pacientes que presentan un subtipo Luminal A fue de 48%, Luminal B 21%, HER 2 sobreexpresado 15 % y Triple negativo 16%. Los pacientes que presentaron una alta tasa de metástasis en ganglios no centinelas fueron aquellos con perfil biológico Luminal B y HER 2 sobreexpresado, aproximadamente 73%. El tamaño del tumor y una alta tasa de ganglios centinelas positivos fueron predictores de metástasis en ganglios no centinelas. (25)

Se ha reportado también que de 20 a 60% de las pacientes no se encuentran metástasis en ganglios no centinelas por lo cual se desarrollaron modelos predictivos llamados nomogramas. Son modelos matemáticos que permiten conocer la probabilidad de afectación ganglionar o la probabilidad de involucro de otros ganglios cuando el ganglio centinela es positivo. Esto posibilitaría en el primer supuesto decidir la conveniencia o no de la Biopsia de Ganglio Centinela y en el segundo la de realizar o no la linfadenectomía axilar. Los parámetros que se toman en cuenta son: corte por congelación, tamaño del tumor, tipo de tumor y grado, número de ganglios centinelas, método de detección de los ganglios centinelas, número de ganglios centinela negativos, permeación linfovascular, multifocalidad y estado de los receptores de estrógeno. (26)

Varios modelos predictivos han sido desarrollados. Actualmente existen 6: Mayo, Memorial Sloan Kettering Cancer Center (MSKCC), Tenon, MD Anderson (MDA), Cambridge y Stanford. Zhu et al, realizó una evaluación de estos modelos. MSKCC y

Stanford son modelos para cálculo on line. Tenon y MDA son modelos que se presentan como modelos de puntuación. Cambridge es presentado como una fórmula. En este estudio se concluyó que los modelos de Tenon y Stanford están influidos por la carga tumoral en el ganglio centinela como predictor de afección a ganglios no centinelas en mayor porcentaje (27).

Aunque algunos nomogramas usan varias combinaciones de los factores ya comentados para predecir el estado ganglionar, el valor predictivo de estos modelos no siempre presenta un nivel de puntuación alto. El subtipo Luminal A ha sido reportado con alto riesgo de metástasis a los ganglios axilares. Inversamente, la asociación entre el subtipo de cáncer de mama y ganglios centinelas no positivos en pacientes con ganglio centinela positivo no ha sido definido. Zhou et al, evaluó la relación entre el perfil biológico y las metástasis a ganglios no centinelas, así como, si el subtipo biológico incrementa la precisión del modelo de Cambridge. En este estudio, se reportó que las pacientes con subtipo Luminal A tienen más probabilidad de metástasis de ganglios no centinelas que aquellos con subtipos triple negativos. En el estudio de Gulben et al, al contrario; los pacientes Luminal A tuvieron una baja incidencia de metástasis en ganglios no centinelas y las pacientes con HER 2 sobreexpresado tuvieron más metástasis en ganglio no centinela. Los resultados de este estudio sugieren que, en suma con la carga tumoral y alta proporción de ganglio centinela positivo, el subtipo molecular del cáncer de mama puede ser considerado como un predictor independiente de ganglios no centinelas positivos. Estos resultados apoyan el desarrollo de nuevos nomogramas para incrementar la precisión predictiva (28).

II.- PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Existe alguna diferencia en el porcentaje de ganglios no centinelas positivos en relación al subtipo molecular en pacientes con cáncer de mama en etapas clínicas I y II?

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Nuestro Hospital es centro de referencia para evaluar a pacientes con cáncer de mama en etapas clínicas tempranas específicamente, pacientes en Etapa Clínica I y II. En estas pacientes no se palpan ganglios sospechosos de metástasis en región axilar por lo que se realiza el procedimiento de Mapeo Linfático. La biopsia selectiva del ganglio centinela es una técnica que, en el cáncer de mama, ha permitido realizar de forma cada vez más frecuente una cirugía conservadora axilar y evitar linfadenectomías innecesarias para estadificar la enfermedad. Se ha documentado que en pacientes con etapas I y II sin ganglios axilares palpables la posibilidad de metástasis ganglionares ocultas oscila entre 10 % y 40%. Es por esta razón, que en pacientes con biopsia de ganglio centinela positivo se realiza disección radical de axila (DRA), con posibilidad en aproximadamente 60% de no encontrar enfermedad residual. Este procedimiento confiere el riesgo a las pacientes de presentar complicaciones como Linfedema, y finalmente no presentar ganglios metastásicos en la axila. Por tanto; se han propuesto modelos predictivos que ayudarían a conocer la probabilidad de afectación ganglionar en caso de presentar un ganglio centinela positivo, y de esta manera realizar o no la linfadenectomía axilar correspondiente, sin embargo dentro de los parámetros que toman en cuenta estos modelos no se ha demostrado si existe una relación entre el perfil biológico y el riesgo de metástasis en ganglios no centinelas. Es de nuestro interés conocer si el perfil biológico al que pertenecen las pacientes, se correlaciona a las metástasis ganglionares en la disección radical de axila.

III.- JUSTIFICACIÓN

En el servicio de Tumores de mama de esta unidad hospitalaria, siendo uno de los centros de referencia para la atención de pacientes con cáncer de mama, se realizan aproximadamente 100 mapeos linfáticos al año en pacientes con etapas clínicas I y II con axila clínicamente negativa en búsqueda de ganglios linfáticos con metástasis de carcinoma. Siendo el estado ganglionar el mayor factor implicado en el pronóstico de esta enfermedad, esta información es de suma importancia para la toma de decisiones en su tratamiento. Al realizar la disección radical de axila posterior a obtener un ganglio centinela positivo, las pacientes tienen probabilidad de presentar complicaciones derivadas de esta técnica en 10 a 40%, debido principalmente a linfedema del brazo, disminución en la articulación acromio-clavicular y parestesia en la cara interna de la extremidad superior. Se estima que aproximadamente 10% de las pacientes presentará linfedema crónico. Los subtipos moleculares de cáncer tienen respuesta variable a tratamientos y diferentes resultados oncológicos, por tal motivo conocer si existe una relación entre el subtipo y el riesgo de metástasis para uno o más ganglios no centinelas en nuestra población pueden apoyar el desarrollo de nuevos modelos predictivos que nos permitan tomar la decisión más adecuada y de manera más personalizada en cada una de nuestras pacientes y de esta manera, evitar realizar Disección radical de axila de forma innecesaria.

IV.- OBJETIVOS

4.1.- OBJETIVO GENERAL

-Reportar cuál es el porcentaje de ganglios no centinelas positivos encontrados en la disección axilar en relación a el perfil biológico que presenta el tumor primario en mama.

4.2.-OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Conocer el porcentaje de pacientes con ganglio centinela identificado en el Mapeo Linfático.
- Conocer el número de ganglios centinela positivos resecados en el Mapeo Linfático
- Conocer el porcentaje de pacientes con cáncer de mama en etapas clínicas I y II con ganglios no centinelas positivos después de haber sido sometidas a Mapeo Linfático con ganglio centinela positivo y posteriormente a disección ganglionar de axila.
- Identificar el número de macrometástasis reportadas, micrometástasis y células tumorales aisladas.
- Determinar el perfil biológico al cual pertenecen las pacientes con enfermedad residual axilar (Ganglios No Centinelas positivos) posterior a la realización de la Disección radical de axila.

V.- HIPÓTESIS

Las pacientes con cáncer de mama en etapas clínicas I y II con Perfil biológico Luminal con ganglio centinela positivo presentan mayor porcentaje de ganglios no centinelas positivos en el reporte histopatológico definitivo comparado con los otros tipos biológicos.

VI.- PACIENTES Y MÉTODOS

6.1.- TIPO DE ESTUDIO:

Por la maniobra: Observacional

Por el tipo de diseño: Descriptivo

Por número de mediciones: Transversal

Por la recolección de datos: Retrospectivo

LUGAR DEL ESTUDIO: Servicio de Tumores de Mama, Hospital de Oncología del Centro Médico Nacional Siglo XXI del Instituto Mexicano del Seguro Social.

6.2.- POBLACIÓN:

Pacientes mujeres con cáncer de mama con etapas clínicas I y II, axila clínicamente negativa , las cuales son sometidas a mapeo linfático utilizando azul patente, linfografía y doble técnica , que cuenten con estudio de Inmunohistoquímica del estado de los receptores hormonales y estado del HER 2 neu que documente el perfil biológico al que pertenecen y hayan sido sometidas a Disección Radical de Axila complementaria después de un ganglio centinela positivo en el período comprendido de 1ero de enero de 2010 a 31 marzo de 2015.

6.3.- TAMAÑO DE LA MUESTRA:

Debido a que es un estudio observacional, no se determinará el tamaño de muestra estadística ya que consideramos que la evaluación de los casos consecutivos dictaminará el número de pacientes a estudiar.

6.4.- CRITERIOS DE INCLUSIÓN:

- Pacientes mujeres de cualquier edad portadoras de cáncer de mama EC I y II con axila clínicamente negativa, sometidas a Mapeo Linfático y biopsia de ganglio centinela.
- Mujeres operadas en esta unidad
- Pacientes a las cuales se realizó mapeo linfático aplicando azul patente, linografía o técnica combinada.
- Pacientes que posterior a reporte de biopsia de ganglio centinela positivo, hayan sido sometidas a Disección Radical de Axila.
- Pacientes que cuenten con expediente clínico completo y con reporte histopatológico completo realizado en esta unidad, así como reporte de Inmunohistoquímica que las clasifique en alguno de los perfiles biológicos de cáncer de mama mencionados.

6.5.- CRITERIOS DE EXCLUSIÓN:

-Pacientes operadas fuera de la unidad.

Pacientes sin expediente clínico completo o que no cuenten con reporte histopatológico completo.

Pacientes que sean portadoras de segundos primarios y portadoras de enfermedades genéticas con predisposición a desarrollar cáncer de mama.

Pacientes con antecedente de Tratamiento Neoadyuvante.

6.6.- CRITERIOS DE ELIMINACIÓN:

Pacientes que no cuenten con reporte de Inmunohistoquímica.

VII.- VARIABLES

7.1.- VARIABLE DEPENDIENTE: Ganglio no centinela positivos

7.2.- VARIABLE INDEPENDIENTE: Subtipos Moleculares

TIPO DE VARIABLE	CLASIFICACIÓN	CATEGORÍA	UNIDAD DE MEDICIÓN
EDAD	CUANTITATIVA CONTINUA	DE ACUERDO A LO INDICADO EN EL EXPEDIENTE	AÑOS
AÑO	CUANTITATIVA CONTINUA	DE ACUERDO A LO INDICADO EN EL EXPEDIENTE, EL AÑO EN EL QUE FUE REALIZADO MAPEO LINFÁTICO.	AÑOS
TIPO HISTOLÓGICO DEL TUMOR PRIMARIO	CUALITATIVA ORDINAL	DE ACUERDO A LO REFERIDO EN EL REPORTE HISTOPATOLÓGI CO	A.-DUCTAL B.-LOBULILLAR D.-OTROS
ETAPA CLINICA	CUALITATIVA ORDINAL	DE ACUERDO A LO NORMADO EN LA ÚLTIMA ESTADIFICACIÓN FIGO/AJCC 7ma Ed.	1.- ETAPA I 2.- ETAPA II
GANGLIO CENTINELA POSITIVO	CUALITATIVA ORDINAL	DE ACUERDO A LO REPORTADO EN EL ESTUDIO HISTOPATOLÓGI CO	1.-NEGATIVO 2.-POSITIVO CELULAS TUMORALES AISLADAS MICROMETASTASIS MACROMETASTASIS

GANGLIO NO CENTINELA	CUANTITATIVA CONTINUA	DE ACUERDO A LO REPORTADO EN EL ESTUDIO HISTOPATOLÓGICO	1. Negativo 2. Positivo
ESTADO MENOPAUSICO	CUALITATIVA ORDINAL	DE ACUERDO A LO REPORTADO EN EL EXPEDIENTE	1.-PREMENOPAUSICO 2.-POSMENOPAUSICO
TECNICA DE MAPEO LINFATICO	CUALITATIVA ORDINAL	DE ACUERDO A LO REPORTADO EN EL EXPEDIENTE	1.- AZUL PATENTE 2.-LINFOGRAFIA 3.-DOBLE TÉCNICA
PERFIL BIOLÓGICO	CUALITATIVA ORDINAL	DE ACUERDO A LO REPORTADO EN EL REPORTE HISTOPATOLÓGICO	1.- LUMINAL A 2.- LUMINAL B 3.-HER 2 NEU SOBREEXPRESADO 4.-TRIPLE NEGATIVO
REACCIÓN SECUNDARIA INMEDIATA	CUALITATIVA ORDINAL	DE ACUERDO A LO REPORTADO EN NOTA DE ANESTESIOLOGÍA	1.-RASH 2.-HIPOTENSIÓN 3.-ANAFILAXIA
TRATAMIENTO QUIRÚRGICO DEL TUMOR PRIMARIO	CUALITATIVA ORDINAL	DE ACUERDO A LO REPORTADO EN LA NOTA QUIRÚRGICA	1.-CIRUGÍA PARCIAL 2.-MASTECTOMIA TOTAL
INVASIÓN LINFOVASCULAR	CUALITATIVA DICOTÓMICA	DE ACUERDO A LO REPORTADO EN EL REPORTE HISTOPATOLÓGICO	1.-SI 2.-NO
INVASIÓN PERINEURAL	CUALITATIVA DICOTÓMICA	DE ACUERDO A LO REPORTADO	1.-SI 2.-NO

		EN EL REPORTE HISTOPATOLÓGICO	
GRADO HISTOLÓGICO	CUALITATIVA CATEGÓRICA	DE ACUERDO A LO REPORTADO EN EL REPORTE HISTOPATOLÓGICO	1.-I 2.-II 3.-III

VIII.- DEFINICIÓN OPERACIONAL DE LAS VARIABLES

EDAD: Tiempo transcurrido desde la fecha de nacimiento hasta la fecha de diagnóstico.

TIPO HISTOLÓGICO DEL TUMOR: Es la variante de la célula de la cual se origina el tumor primario. Para efectos de este estudio tomaremos dos definiciones principales: carcinoma ductal infiltrante: grupo heterogéneo de neoplasias caracterizadas por la presencia de células epiteliales malignas que crecen dentro de los conductos mamarios, las cuales rebasan la membrana basal, identificada por microscopia de luz y lobulillar infiltrante: carcinoma con origen en los acinos glandulares o lobulillos de la mama cuyas células proliferan rompiendo la membrana basal e infiltran los tejidos adyacentes identificado por microscopia de luz . OTROS: Papilar, mucinoso, tubular, medular, etc.

ETAPA CLÍNICA: De acuerdo a la última versión del sistema de etapificación tomado del AJCC (American Joint Committee on Cancer) 7ma edición de 2010 basado en el sistema TNM donde T : se refiere al tumor N : a los ganglios y M: a las metástasis .Se divide en ETAPA CLINICA I: Pacientes con tamaño de tumor menor de 20 mm en su mayor dimensión (T1)y/o < 1 mm(T1 mi) y / o ganglios positivos a micrometástasis (mayor a 0.2 mm y no mayores a 2 mm) (N1 mi). En esta etapa se dividen pacientes IA (T1 incluyendo mi N0 M0) IB (T0 N1mi M0 y T1 incluye T1mi N1mi M0) y ETAPA CLINICA II: Pacientes con tumor que mide >20 mm pero menor de 50 mm (T2) o bien > 50 mm en su diámetro mayor (T3), que pueden presentar metástasis a uno o varios ganglios axilares móviles(N1) . Se divide en EC IIA T0 N1 M0, T1 incluye T1mi N1 M0, T2 N0 M0 y IIB T2 N1 M0, T3 N0 M0.

GANGLIO CENTINELA: Todo ganglio que aparezca teñido de colorante azul patente o al que fluye un conducto linfático azulado y/o aquel ganglio que presentó la máxima emisión de radioactividad o aquel que presentó unas cifras in vivo tres veces superiores a las del fondo y 10 veces ex vivo que sea detectado por medio de sonda Gamma y tras su excéresis se comprobó la ausencia de otro punto emisor de radiactividad en el campo.

GANGLIO NO CENTINELA POSITIVO: Aquel ganglio linfático con presencia de células de tumor primario de mama que se identifique en la pieza quirúrgica de la disección radical de axila, y no se haya identificado en el Mapeo Linfático. En este estudio se tomará la clasificación de los mismos de acuerdo a la última versión del sistema de etapificación patológica tomado del AJCC (American Joint Committee on Cancer) 7ma edición de 2010 pN1mi: micrometástasis (mayor a 0.2 mm y no mayor a 2 mm) pN1: metástasis en uno a tres ganglios axilares. pN2: metástasis en cuatro a nueve ganglios axilares. pN3: metástasis en 10 o más ganglios axilares positivos.

ESTADO MENOPAÚSICO: Se define de acuerdo a la posibilidad de que la paciente presente declinación de la secreción de estrógenos o no y se dividirá en Estado Premenopausico: cuando la paciente presenta niveles normales de estrógenos y progesterona y por tanto ciclos menstruales, y Posmenopausia : pacientes con ooforectomía bilateral, edad >60 años , amenorrea por más de 12 meses no asociado a uso de quimioterapia, niveles de hormona foliculoestimulante (FSH) y estradiol sérico en valores de posmenopausia.

TÉCNICA DE MAPEO LINFÁTICO: Técnica en la cual se identifica el ganglio centinela en este caso son 3: **AZUL PATENTE:** Aplicación de Azul Patente V 3 cc (Patent Blue Dye 2.5% solution Laboratorio Guerbet, Aulnay-sous-bois France) que es un colorante que se aplica de manera : peritumoral, intratumoral, intradérmica, subdérmico en el cuadrante del tumor y subareolar, que es transportado por el colector linfático principal desde el tejido retroareolar hasta el ganglio centinela en el primer nivel axilar. **LINFOGRAFÍA:** El día previo a la cirugía se inyectan de forma intratumoral 3mCi de nanocoloide en 0.2 ml de solución fisiológica y se efectúan tomas de imágenes en forma dinámica y estática a la hora, dos y cuatro horas posterior a la inyección, se identifica área de drenaje linfático y se marca sobre la piel con tinta china. Se realizan mediciones de cuentas de radiactividad con la gamma sonda Neoprobe 2000 TM, la zona de mayor radiactividad se denomina “punto caliente”. Se deben realizar mediciones “in vivo” que es colocando la sonda sobre el ganglio, posteriormente se realiza nuevamente medición en el fondo quirúrgico

obteniendo cuentas menores 10 veces que la in vivo, lo que corrobora se trata de ganglio centinela independientemente se encuentre teñido de azul o no. Posteriormente de extraer el ganglio se realiza nuevamente colocación de la sonda y se mide la radiactividad ex vivo. DOBLE TÉCNICA. Aplicación en la misma paciente de las técnicas antes descritas.

PERFIL BIOLÓGICO: Grupos basados en la expresión genética de RE (receptores de estrógenos) y factores de crecimiento como el gen c-erB-2. Se distinguen 3 grupos principales para este trabajo: LUMINAL: Receptores presentes en el tumor: de estrógenos, de progesterona y presencia de Her 2 Neu y/ o Ki 67 \geq 20%. HER 2 SOBREEXPRESADO: Receptor presente de c-erB-2. Negativo para estrógeno y progesterona. TRIPLE NEGATIVO: Negativo para receptores de estrógeno, progesterona y c erB -2.

REACCIÓN INMEDIATA SECUNDARIA: Reacción secundaria a la aplicación del colorante y o radiotrazador dentro de las primeras 6 horas posteriores, que incluyen: 1.- Rash cutáneo: eritema generalizado en el sitio de aplicación del colorante con probable extensión a tórax y abdomen de la paciente. 2.-Hipotensión: disminución de la tensión arterial Sistólica de < 90 mmHg y tensión arterial Diástolica de 60 mmHg en los primeros 5 minutos posteriores a la aplicación del colorante o radiotrazador 3.-Anafilaxia: datos en relación a desaturación e hipotensión en la paciente posterior a la aplicación del colorante o radiotrazador, que ameritan maniobras de tipo intubación y apoyo ventilatorio e hídrico como parte del tratamiento en la sala de quirófano.

TRATAMIENTO QUIRÚRGICO DEL TUMOR PRIMARIO: Se definirá como aquel tratamiento que se realiza en la mama donde se encuentra el tumor primario, puede ser 1.- cirugía conservadora: resección de una parte de la mama y 2.-Mastectomía total: extracción completa del parénquima mamario, junto con la piel que la cubre y el complejo areola –pezón.

INVASIÓN LINFOVASCULAR: Presencia o ausencia de células positivas a metástasis del tumor primario en los vasos linfáticos y vasos sanguíneos detectados en el reporte definitivo de patología en la pieza quirúrgica. Para fines de este trabajo se definirán: 1.- Presente y 2.-Ausente.

INVASIÓN PERINEURAL: Presencia o ausencia de células positivas a metástasis del tumor primario en la vaina nerviosa de los tejidos peritumorales detectados en el reporte definitivo de patología de la pieza quirúrgica. Para fines de este trabajo se definirán: 1.- Presente y 2.-Ausente

GRADO HISTOLÓGICO: Es la semejanza que presentan las células tumorales con respecto a las células normales del tejido mamario al observarse bajo microscopía y documentadas en el reporte histopatológico definitivo, y se dividen en grados de menor a mayor para fines de este estudio:: 1.-bien diferenciadas, 2.-moderadamente diferenciadas, y 3.- poco diferenciadas.

IX.- DESCRIPCIÓN GENERAL DEL ESTUDIO

Se revisarán los expedientes clínicos de las pacientes que fueron operadas en esta unidad de Mapeo Linfático y biopsia de ganglio centinela con seguimiento en el período comprendido del 01 de enero de 2010 al 31 de marzo de 2015.

La lista de pacientes será obtenida de las libretas de registro de cirugías del servicio de Tumores de Mama de la unidad así como de la Base de Datos que se encuentra en jefatura de Quirófano de la unidad.

Se incluirán pacientes que cuenten con registros de patología que comprueben la histología del carcinoma del tipo lobulillar, ductal y otros tipos invasores, así como pacientes etapificadas como EC I y II , con axila clínicamente negativa y sometidas a Mapeo Linfático utilizando azul patente, linfografía y doble técnica. Además de que cuenten con reporte de biopsia de ganglio centinela positivo y reporte definitivo de la disección axilar con pruebas de Inmunohistoquímica que permita clasificar a estas pacientes en los diferentes perfiles biológicos: Luminal, HER 2 Sobreexpresado, Triple Negativo. Se decidió incluir a las pacientes en el perfil Luminal a aquellas que presenten los criterios de pertenecer a Luminal A o Luminal B, debido a que no se realiza Ki67 a todas las muestras de patología, por no contar con el insumo.

Se integrará una base de datos y se utilizará el programa SPSS V. 20, la limpieza de la base será con base a los criterios de selección.

Una vez integrados por cada paciente los reportes mencionados se integrará una tabla de resultados para evaluar sus diferencias.

X.- ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se integrará una base de datos que contenga los componentes de los índices en estudio.

Se realizará análisis de frecuencias y distribución.

Se realizará análisis de porcentajes.

XI.- RECURSOS E INFRAESTRUCTURA

Se utilizarán principalmente hojas y equipo de cómputo para la recolección de los datos y éstos serán recursos proporcionados por el Investigador principal.

XII.- CONSIDERACIONES ETICAS

Este protocolo ha sido diseñado en base a los principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos, de la declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial, adoptada por la 18ª Asamblea Médica Mundial Helsinki, Finlandia, Junio 1964 y enmendada por la 29ª Asamblea Médica Mundial Tokio, Japón, Octubre de 1975. 35ª Asamblea Médica Mundial Venecia, Italia, Octubre de 1983. 41ª Asamblea Médica Mundial Hong Kong, Septiembre 1989, 48ª Asamblea General Somerset West, Sudáfrica, Octubre 1996 y la 52ª Asamblea General Edimburgo, Escocia, Octubre 2000. Nota de Clarificación del Párrafo 29, agregada por la Asamblea General de la AMM, Washington 2002. Nota de Clarificación del Párrafo 30, agregada por la Asamblea General de la AMM, Tokio 2004. Se tomará consentimiento informado firmado de todo el tamaño de la muestra.

"Todos los procedimientos estarán de acuerdo con lo estipulado en el Reglamento de la ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud Título segundo, capítulo I, Artículo 17, Sección I, investigación sin riesgo, no requiere consentimiento informado.

No se amerita consentimiento informado para la investigación, las pacientes cuentan con un consentimiento informado preoperatorio donde autorizan el procedimiento quirúrgico

XIII.- RECURSOS

a. HUMANOS

Investigador principal: Dra. Azucena Mendoza Cruz

Actividad asignada: Realización de protocolo, realizará directamente la revisión de los expedientes, recolección captura y análisis de datos, redacción del informe final.

Tutor: Dr. Jaime A. Reséndiz Colosia

Actividad asignada: Supervisión, corrección de datos, análisis de datos y correcciones del informe final.

b. FINANCIEROS

No se requieren ya que se cuentan con todos los insumos necesarios dentro del departamento.

c. FÍSICOS

Expedientes clínicos y patológico

RESULTADOS

Se obtuvieron para elaboración de la base de datos, una lista de pacientes tratadas en la unidad con cirugía y realización de mapeo linfático a partir de 1ero de enero de 2010 al 1ero de marzo de 2015, fueron un total de 2873 procedimientos y posteriormente, se realizó el filtro para la búsqueda de las mismas con el criterio de Mapeo Linfático y Biopsia de ganglio centinela que arrojó finalmente 293 pacientes.

Posteriormente se realizó una búsqueda de los datos requeridos en expedientes clínicos en el servicio de Archivo así como en el expediente electrónico para obtener la información y llenar con la misma la base de datos y hoja de recolección de los mismos.

Los casos excluidos consistieron en los siguientes: 25 pacientes que fueron programadas para realización del procedimiento; sin embargo no se realiza el mismo por lo siguiente: en 10 casos no se encuentra la información, en 13 pacientes que fueron programadas para mapeo linfático cambia la conducta en quirófano, 1 paciente con diagnóstico de Sx de Li -Fraumeni, 1 paciente contaba con Dx de BRCA 1 mutado y en 2 pacientes aún no se contaba con resultado de InmunoHistoquímica, 5 pacientes presentaron diagnóstico de Cáncer de mama In Situ, con diagnóstico realizado de forma preoperatoria y en el reporte de patología definitivo, con un total de 60 casos excluidos. De esta manera el total de pacientes que se incluyeron fueron 233, posteriormente a la revisión de la información individual de los casos, encontramos 73 pacientes en las cuales se realizó la biopsia de ganglio centinela con reporte positivo, y finalmente 70 pacientes fueron sometidas a disección radical de axila, 3 casos se determinó no se realizaría ya que cumplían con criterios para omitir la misma, según el ensayo ACOSOG Z0011.

De los 70 casos en los cuales se realizó la disección radical de axila, 38 pacientes tuvieron Ganglios No Centinelas positivos (GNCP) y 32 pacientes tuvieron ganglios centinelas negativos (GNCN). Las 38 pacientes con enfermedad residual axilar es nuestra población que cumplió con los criterios de análisis para este estudio.

Posteriormente se realiza en el sistema SPSS versión 20 para Windows (Inc. Chicago, USA), una base de datos para obtener los resultados de estadística descriptiva que son el análisis de frecuencias y porcentajes, así como las gráficas representativas. Se utilizarán medidas de tendencia central para datos con libre distribución.

Tabla 1. Características Demográficas de las Pacientes (n=70 pacientes analizadas)

CARACTERÍSTICA	NÚMERO (PORCENTAJE)
Mediana edad	58 (26 A 88)
Mediana Tumor en mm	20 mm (0.1 a 60 mm)
Histología	
Ductal	64 (91.4%)
Lobulillar	6 (8.6 %)
Otro	0
Grado Histopatológico	
I	3 (4.28 %)
II	51 (72.8 %)
III	16 (22.8%)
Invasión Linfocascular	
Sí	42 (60%)
No	28 (40%)
Invasión Perineural	
Sí	36 (51.4%)
No	34 (48.6%)
Etapa Clínica	
I	33 (47.2%)
II	37 (52.8%)

Mediana de ganglios centinelas resecados	3 (1-6)
Tamaño metástasis	
Micrometástasis (mayor a 0.2 a 2.0 mm)	39 (56%)
Macrometástasis (mayor a 2.0 mm)	31 (44%)
Ganglios No centinelas positivos	38 (54.3%)
Ganglios No centinelas Negativos	32 (45.7%)
Subgrupo Histopatológico	
Luminal	50 (71.4%)
Her 2 Neu sobreexpresado	13 (18.6%)
Triple Negativo	7 (10.0%)
Técnica Mapeo Linfático	
Azul patente	63 (90%)
Doble Técnica	7 (10%)

Tabla 2. Relación entre el perfil Molecular y Ganglios No Centinelas Positivos

PERFIL BIOLÓGICO	GANGLIOS CENTINELAS POSITIVOS (N=70) (No / %)	GANGLIOS NO CENTINELAS POSITIVOS (N=38) (No/%)	GANGLIOS NO CENTINELAS NEGATIVOS (N=32) (No/%)
LUMINAL	43 (61.5%)	34 (89.4%)	16 (50%)
HER 2 SOBREENPRESADO	10 (14.3%)	3 (7.9%)	10 (32%)
TRIPLE NEGATIVO	17 (24.2%)	1 (2.6%)	6 (18%)

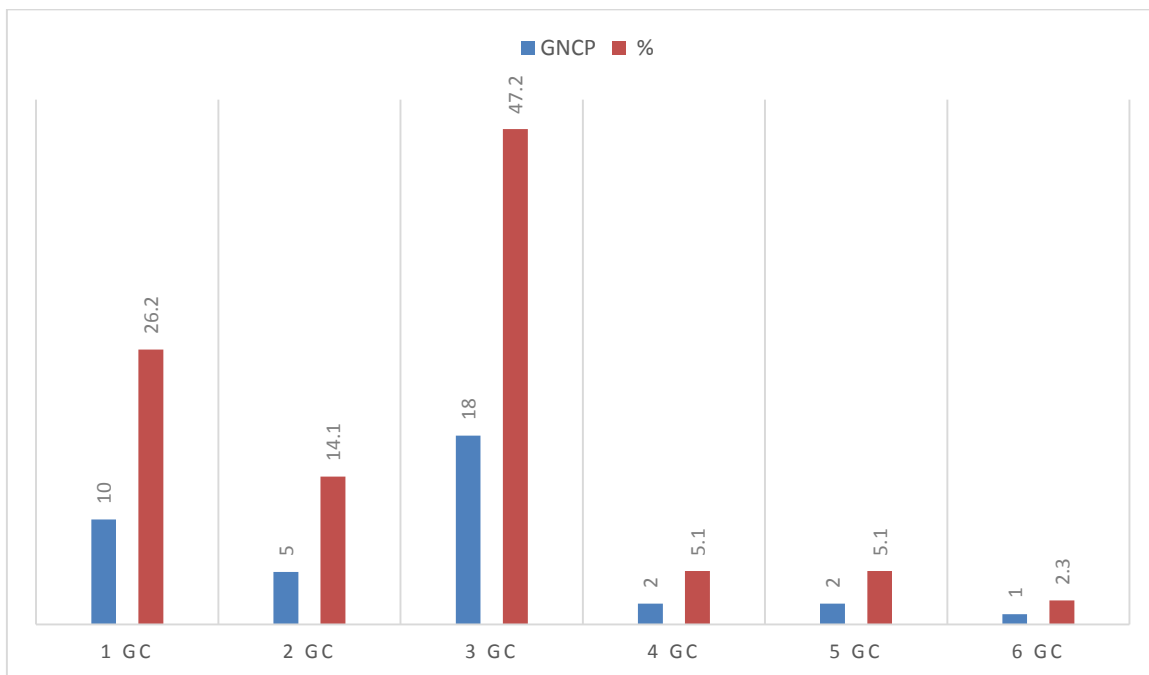
En las pacientes a las cuales se encuentran ganglios centinelas positivos y posteriormente se someten a la disección radical de axila, el reporte de patología indica 38 pacientes con enfermedad residual (ganglios no centinelas positivos) que corresponde a 16.3% de las pacientes en general (233). Del total de las pacientes sometidas a la disección radical de axila corresponde al 54.2%. El tamaño reportado en cuanto a las metástasis fue: micrometástasis en 8 casos y 30 casos presentaron macrometástasis. 23 casos (9.4%) presentaron ruptura capsular. De acuerdo a la clasificación patológica 14 pacientes correspondieron a N1 (1 a 4 ganglios positivos) 36.8%, 19 pacientes N2 (5 a 9 ganglios) 50%, y 5 pacientes N3 (más de 10 ganglios positivos) 13.15%.

La relación por porcentaje de las pacientes con ganglios no centinelas positivos y el perfil molecular: Luminal 34 pacientes (89.47%), Her 2 Neu sobreexpresado 3 pacientes (7%) y Triple Negativo en 1 (2.6%).

En relación al estado de menopausia, más de la mitad se encuentra en estado posmenopáusico (62.2%). La mayoría de las pacientes se encontraban en etapa clínica II que correspondió al 54.1%. El tamaño del tumor fue de igual forma T2 en su mayoría (mayor o igual a 20 mm y menor o igual a 50 mm) en 56.8%. En cuanto a número de ganglios no centinelas positivos obtenidos posterior a la disección radical de axila fue dividido de acuerdo a los rangos siguientes: 1 a 3 ganglios (N1) 40.5% y 4 a 9 ganglios (N2) 48.6%. En cuanto a la etapa patológica las pacientes se distribuyeron de la siguiente

manera: IA 41.2%, IB 3.0%, IIA 35.2%, IIB 10.3%, IIIA 8.2%, IIIB 0.4%, IIIC 1.7%. El tamaño de las metástasis fueron 37.8% micrometástasis y 48.6% tuvieron macrometástasis. 56.8% de los ganglios no centinelas positivos tuvieron ruptura capsular. 94.6% correspondieron a histología Ductal, la permeación linfovascular y perineural se encontró en 73%. En cuanto al grado histológico 65.7% (25 casos) correspondieron al grado II y al grado III 34.3% (13 casos). 37.8% de las pacientes con ganglios no centinelas positivos tuvieron carcinoma ductal in situ de alto grado asociado. La mayoría de las pacientes con ganglios no centinelas positivos se sometieron a Mastectomía Total 97.3% y 2.7% se sometieron a Cirugía Conservadora. 81.1 % de los ganglios no centinelas positivos se localizaron mediante azul patente y 18.9% por doble técnica. Aquellas pacientes que tuvieron mayor cantidad de ganglios centinelas positivos resecados tuvieron enfermedad residual axilar (47.5%).

Gráfica 1. Relación de Número de Ganglios Centinelas positivos y Número de Ganglios No Centinelas positivos posterior a la Disección radical de axila (n= 38)

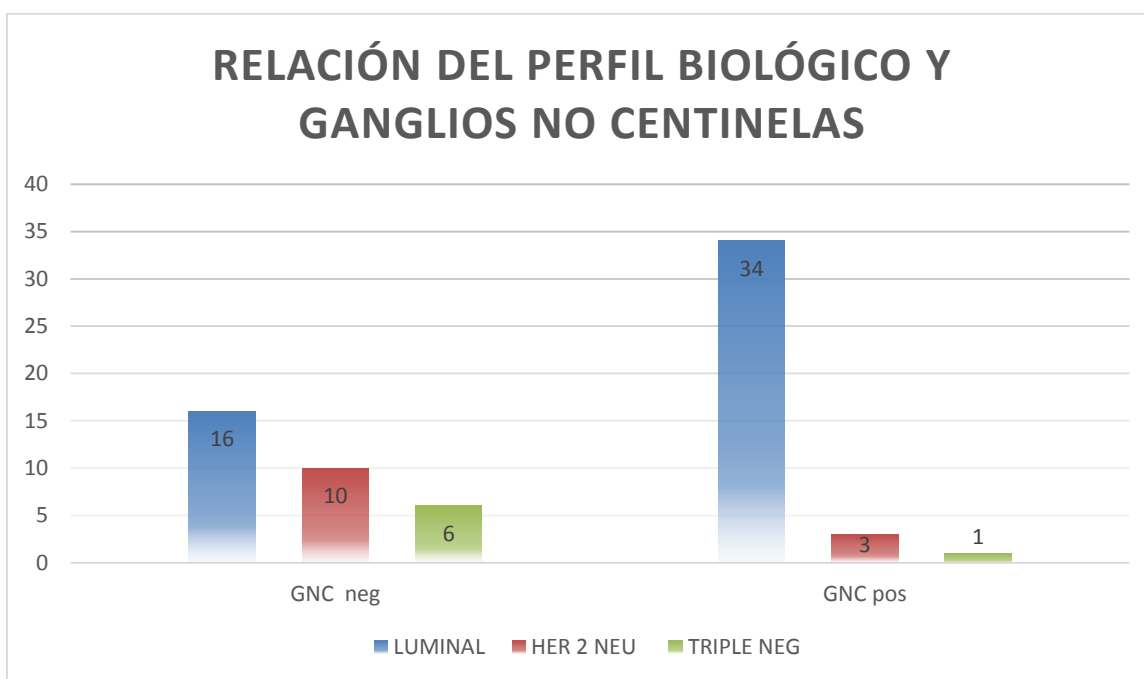


En la gráfica previa, podemos observar la cantidad de ganglios centinelas positivos (GC) resecados en el mapeo linfático y el número de pacientes en las cuales se

identificaron los mismos (barra azul), El porcentaje de ganglios No Centinelas positivos (GNCP) en el reporte histopatológico corresponde a la barra roja. Encontramos que a mayor número de ganglios centinelas se encuentran mayor porcentaje de enfermedad residual axilar en la DRA. Al resear 3 GC positivos 18 pacientes fueron sometidas a la DRA con posterior identificación de GNCP. La cantidad de pacientes con resección de 4 a 6 GC fue mínimo (1 y 2 casos), por lo que concluimos que al menos con 3 GC fue posible la identificación más adecuada de enfermedad residual axilar en este estudio.

En la gráfica 2. Se observa la distribución del perfil Biológico en las pacientes con Ganglios no centinelas positivos y negativos respectivamente.

Gráfica 2.-Relación del Perfil Biológico y Ganglios No Centinelas



En las pacientes con ganglio centinela positivo y posteriormente realización de Disección Radical de Axila, se encuentra en 38 pacientes Ganglios No centinelas Positivos (GNCP) y en 32 Ganglios No Centinelas negativos (GNCN). En ambos grupos el perfil biológico Luminal fue el más frecuente: 50%(16) de las pacientes con GNCN y 89.4%(34) en pacientes con GNCP, posteriormente Her 2 Neu Sobreexpresado con

31.5%(10) de pacientes con GNCN y 7.9% (3) GNCP, finalmente el perfil Triple Negativo se encuentra en 18.75%(6) de las pacientes con GNCN y 2.6% (1) con GNCP.

Tabla 16. Factores clínico patológicos en pacientes con Ganglios No Centinelas positivos y Perfil Biológico

Perfil Biológico	T1	T2	T3	Grado Hist. I	Grado Hist. II	Grado Hist. III
Luminal	40.7%	37.0%	22.2%	0	77.7%	22.3%
Her 2 Neu Sob.	0	66.6%	33.4%	0	33.4%	66.6%
Triple Negativo	100%	0	0	0	0	100%

Perfil Biológico	Histología Ductal	Mediana Lobulillar	Mediana GC (+)	Mediana edad	Mediana Tamaño Metástasis
Luminal	92.2%	7.8%	3	55	Micrometástasis <2 mm
Her 2 Neu Sob.	100%	0	1	50	Macrometástasis ≥2 mm
Triple Negativo	100%	0	1	60	Macrometástasis ≥ 2 mm

Perfil Biológico	Rup. Cap (pos)	PLV (pos)	PPN (pos)
Luminal	59.2%	44.4%	51.85%
Her 2 Neu Sob.	100%	100%	100%
Triple Negativo	100%	100%	100%

DISCUSIÓN

Desde la década de los años noventa, la biopsia de ganglio centinela es el tratamiento estándar en pacientes con cáncer de mama invasor en etapa clínica temprana, y que documenta la posibilidad de enfermedad axilar. Lo anterior derivado de estudios previos que reportan que hasta 40% de las pacientes con ganglio centinela positivo presentan metástasis en el reporte final de patología al realizar la Disección Radical de axila (17). Como ya se ha mencionado anteriormente, el cáncer de mama ha sido clasificado dentro de subtipos diferentes con respuestas variables a tratamientos y resultados oncológicos. Conocer el estado ganglionar y los receptores hormonales son actualmente factores predictivos y de pronóstico fundamentales en la evaluación de las pacientes. Es por ello que la disección radical de axila ha sido la intervención quirúrgica estándar en pacientes con cáncer de mama y resultado de ganglios centinelas positivos hace algunos años.

Varios han sido los factores de riesgo que han sido estudiados y que favorecen la presencia de ganglios centinelas positivos, como lo es el tamaño tumoral del tumor primario, tamaño de las metástasis en ganglios centinelas, número de ganglios centinelas positivos y la invasión linfovascular y perineural. Sin embargo; aunque algunos nomogramas usaron varias combinaciones de factores para predecir el estado ganglionar, el valor predictivo de estos modelos aun no alcanza una adecuada efectividad. (24)

En este estudio donde se analizaron varios factores clínico- patológicos principalmente el tamaño de las metástasis y la ruptura capsular fueron significativos para predecir la posibilidad de metástasis en ganglios no centinelas.

Nuestro estudio tiene el objetivo de conocer cuál de los subtipos biológicos se encuentra relacionado con la presencia de ganglios no centinelas positivos, posterior a la disección radical de axila en pacientes con biopsia de ganglio centinela positivo. Un limitado número de estudios ha publicado con respecto a esta interrogante sin ser posible aún llegar a una conclusión.

En el estudio de Zhou et al (27), se evaluó la relación entre el subtipo y las metástasis en ganglios no centinelas y reportaron que tomar en cuenta el subtipo

incrementó en el modelo de Cambridge su exactitud aproximadamente 80%. En el estudio de Gülben et al (24), los subtipos moleculares luminal B y Her 2 sobreexpresado presentaron mayor riesgo de presentar enfermedad residual axilar posterior a la realización de biopsia de ganglio centinela. A diferencia del estudio de Zhou et al, donde la relación fue mayor en pacientes con perfil biológico Luminal A.

Dos grandes estudios han demostrado que predecir el estado ganglionar es importante, ACOSOG Z0011 así como IBCSG 23 01 indican que la disección radical de axila puede ser omitida en pacientes con metástasis en ganglios centinelas en 1 a 2 ganglios (14, 15). De esta manera, la morbilidad derivada de este procedimiento puede ser reducida de forma considerable y así se ha demostrado en años posteriores.

En las pacientes incluidas en este estudio se encuentran características similares a las encontradas en pacientes del estudio realizado por Guliano et al, (14) como pacientes en posmenopausia, Tamaño de tumor en su mayoría T2, perfil biológico Luminal, la mayoría de los tumores como se ha descrito, presentaron grado Histológico de II, ruptura capsular y permeación linfovascular, la histología predominante fue Ductal Infiltrante.

En cuanto al análisis de ganglios no centinelas positivos y perfil biológico, las pacientes que corresponden a perfil Luminal presentaron tumores < 20 mm (T1) en 40.7% de los casos, y grado Histológico II en 77.7%. La mayor parte de las pacientes 92.2% correspondieron a Histología Ductal, la mediana de ganglios centinelas positivos fue 3, la mediana de tamaño de metástasis <20 mm (micrometástasis) la mediana de edad correspondió a 53 años, 59% de los casos si presentaron ruptura capsular, en cuanto al porcentaje de permeación Linfovascular fue de 44.4% y permeación Perineural fue de 51.8%.

Las pacientes con Her 2 Neu Sobreexpresado, correspondieron en 62.6% a tumores >20 mm y ≤50 mm (T2), con alto grado Histológico e histología ductal en 100% de las pacientes, la media de ganglios centinelas positivos fue de 1, la edad media correspondió a 50 años. En 100% de las pacientes presentaron en los ganglios ruptura capsular, permeación linfovascular y perineural.

Paciente con perfil Triple Negativo fueron T1 en 100%, con alto grado Histológico, Histología Ductal, la edad media es de 60 años, la totalidad de los ganglios presentaron macrometástasis así como ruptura capsular y permeación linfovascular y perineural.

En nuestro estudio se pueden observar resultados similares a lo reportado en la literatura. Las pacientes con enfermedad residual axilar sometidas a Mapeo Linfático posterior a presentar ganglios centinelas positivos pertenecen al subtipo Biológico Luminal presentan en la mitad de los casos permeación linfovascular y perineural, así como grados histológicos moderadamente diferenciados y ruptura capsular en los ganglios no centinelas. Sin embargo; la totalidad de las pacientes afectadas con subtipos Her 2 Neu sobreexpresado y Triple Negativo presentaron Altos Grados Histológicos, permeación linfovascular y perineural así como ruptura capsular .

Las medianas de edad fueron similares en los cuatro grupos con rango de 50 a 60 años.

De las limitaciones de nuestro estudio, consideramos es su naturaleza retrospectiva, así como el limitado número de pacientes, el número de ganglios resecados, y la heterogeneidad de los grupos de estudios en cuanto a las variables clínico patológicas.

Consideramos que como parte de un estudio descriptivo y análisis de los casos que aquí se recopilaban durante por lo menos 5 años, puede marcar la pauta para realizar posteriormente otros tipos de estudios. Es importante señalar que los estudios en este respecto son muy limitados y presentan tamaños de muestra que representan un problema al realizar las pruebas de significancia estadística, como en nuestro caso ,en el cual no fue posible concluir que el subtipo biológico sea un factor predictivo para determinar ganglios no centinelas positivos en pacientes tratadas con mapeo linfático y biopsia de ganglio centinela positivo por lo que será necesario diseñar nuevos proyectos a fin de continuar obteniendo los resultados y el número de pacientes que nos permitan conocer a largo plazo si el perfil biológico puede ser usado como predictor de enfermedad residual axilar posterior a un reporte de ganglio centinela positivo.

CONCLUSIONES.

En el Hospital de Oncología CMN Siglo XXI, en el servicio de Tumores de Mama en un período de 5 años, el 89.4% de las pacientes que fueron sometidas a Mapeo Linfático con reporte de Biopsia de Ganglio Centinela positivo y con posterior Disección Radical de Axila, pertenecen al subtipo Molecular Luminal. Este resultado es similar a lo reportado en la literatura mundial, lo cual sugiere que, las pacientes con perfil Luminal, tienen mayor posibilidad de presentar enfermedad residual axilar, posterior a obtener un ganglio centinela positivo. Sin embargo; será necesario contar con mayor número de casos para valorar el poder predictivo de los diferentes subtipos biológicos en la paciente con cáncer de mama en etapa temprana y tratar de predecir la posibilidad de enfermedad residual axilar posterior al Mapeo Linfático.

XIV.- CRONOGRAMA

ACTIVIDAD	ENERO-FEBRERO	MARZO-ABRIL	MAYO	JUNIO	JULIO
Realización de protocolo					
Aprobación por parte del Comité de Investigación del IMSS					
Recolección de datos					
Análisis de resultados					
Impresión					

XV.- BIBLIOGRAFÍA

- 1.- Aldaco F. Mortalidad por Cáncer en México 2000-2010. El recuento de los daños. *Gaceta Mex Onc.* 2012; 11: 371-379.
2. - Vidal-Sicart S, Valdés-Olmos R. Sentinel Node Mapping for Breast Cancer: Current Situation. *J Oncol* 2012; 2012: 1-7.
- 3.- Glechner A, Wockel A, Gartlehner G et al. Sentinel lymph node dissection only versus complete axillary lymph node dissection in early invasive breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Cancer.* 2013;8 :812-825.
4. - Salvolt A, Polgar C, Musonda P, Matrai Z, et al. Does the result of completion axillary lymph node dissection influence the recommendation for adjuvant treatment in sentinel lymph node-positive patients? *Clin Breast Cancer* 2013; 13: 364-70.
5. - Eddy C. Hsueh H, Giuliano A. Sentinel Lymph Node Technique for Staging of Breast Cancer. *Oncologist* 1998; 3: 165-170.
- 6.- Fisher B, Montague E, Redmond C, Barton B, 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; 11:312:674.
- 7.- Veronesi U, Paganelli G, Viale G, Luini A, Zurrada S, et al. A Randomized Comparison of Sentinel - Node Biopsy with Routine Axillary Dissection in Breast Cancer. *N Engl J Med* 2003; 11:546-53.
- 8.- Piñero-Madrona A, Polo-García L, Alonso-Romero JL, Salinas-Ramos J et al. Aspectos técnicos de interés en la localización de drenajes linfáticos en la biopsia del ganglio centinela del cáncer de mama. *Cir Esp* 2008; 84:138-45
- 9.- Ji Han H, Ree Kim J , Rim Nam H ,Chang Keum K et al .Clinical outcomes after sentinel lymph node biopsy in clinically node-negative breast cancer patients. *Radiat Oncol J* 2014; 32: 132-13.
10. - Krag DN, Anderson SJ, Julian TB, Brown AM, et al. Technical outcomes of sentinel lymph node dissection in patients with clinically node negative breast cancer: results from the NSABP B 32 randomised phase III trial. *Lancet Oncol* 2007; 8: 881-8.
11. - Calhoun KE, Hansen NM, Turner RR, Guliano AE. Nonsentinel node metastases in breast cancer patients with isolated tumor cells in the sentinel node: implications for completion axillary node dissection. *Am J Surg* 2005; 190:588-91
12. - Wilke LG, McCall LM, Posther KE. Surgical complications associated with sentinel lymph node biopsy: results from a prospective international cooperative group trial. *Ann Surg Oncol* 2006; 13:491-500.

- 13.- Brogi E, Torres-Matundan E, Tan LK, Cody HS, et al. The results of frozen section, touch preparation, and cytological smear are comparable for intraoperative examination of sentinel lymph nodes: a study in 1133 breast cancer patients. *Ann Surg Oncol* 2005; 12:173-80.
14. - Giuliano AE, McCall L, Beitsch P et al. Locoregional recurrence after sentinel lymph node dissection with or without axillary dissection in patients with sentinel lymph node metastases: the American College of Surgeons Oncology Group Z0011 randomized trial. *Ann Surg.* 2010; 252(3):426-432.
15. - Galimberti V, Cole FB, Zurrada S. Axillary dissection versus no axillary dissection in patients with sentinel node micrometastases (IBCSG 23 -01): a phase 3 randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2013, 14: 297-305.
- 16.- Donker M , Tienhoven V ,Straver ME , Meijnen P, et al. Radiotherapy or surgery of the axilla after a positive sentinel node in breast cancer (EORTC 10981-22023 AMAROS): a randomized , multicentre, open-label, phase 3 non-inferiority trial. *Lancet Oncol* 2014; 15: 1303-10.
17. - Cheng G, Kurita S, Torigian A Drew, Abass Alavi. Current status of sentinel lymph-node biopsy in patients with breast cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2011; 38: 562-75
18. - Brenot-Rossi I, Houvenaeguel G, Jacquemier J. Nonvisualization of axillary sentinel node during lymphoscintigraphy: is there a pathologic significance in breast cancer patients. *J Nucl Med* 2003; 44: 1232-7.
19. - Lyman HG, Giuliano AE, Somerfield RM, Benson AI, et al. American Society of Clinical Oncology Guideline Recommendations for Sentinel Lymph Node Biopsy in Early-Stage Breast Cancer. *J Clin Oncol* 2005; 30: 7703-20.
- 20.- Francissen CM, Dings PJ, Van Dalen T, Strobbe LJ, et al. Axillary recurrence after a tumor- positive sentinel lymph node biopsy without axillary treatment: a review of the literature. *Ann Surg Oncol* 2012; 19: 4140-9.
- 21.- Giordano YM, Meric SH, Bernstam F, Mittendorf EA, et al. Trends in outcomes from Sentinel Lymph Node Dissection for Node Positive Breast Cancer patients experience from SEER database. *Ann Surg Oncol* 2010; 17 Suppl 3:5343- 51.
22. - Bilimoria KY, Bentrem D, Hansen MN. Comparison of Sentinel Lymph Node Biopsy alone and completion axillary Lymph Node Dissection for Node Positive Breast Cancer. *J Clin Oncol* 2009; 27: 2946-53
- 23.- Consenso Mexicano sobre Diagnóstico y tratamiento del cáncer mamario. Quinta revisión. Colima 2013.
24. - Kaptan G, Ugur B, Ogün A, Volkan K. Subtype is a predictive factor of nonsentinel Lymph Node Involvement in Sentinel node–positive breast cancer patients. *J Breast Cancer* 2014; 17: 370-75.

25. - Unal B, Gur A S, Kaynan O. Models for predicting nonsentinel Lymph node positive in sentinel node positive breast cancer: The importance of scoring system. *Int J Clin Pract* 2008; 62: 1785-91.

26.-Zhu L, Jin L, Li S. Wich nomogram is best for predicting non sentinel lymph node metastasis in breast cancer patients? A meta-analysis. *Breast Cancer Res Treat* 2013; 139:295-300

27.-Zhou W, He Z, Xue J. Molecular subtype classification is a determinant of non-sentinel lymph node metastasis in breast cancer patients with positive sentinel lymph nodes. *PLOS One* 2012, e 358-81.

ANEXO 1. HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

PROTOCOLO. RELACIÓN DE GANGLIOS NO CENTINELAS POSITIVOS POR SUBTIPO MOLECULAR EN PACIENTES CÁNCER DE MAMA EC I Y II

Nombre del paciente: _____

Afiliación: _____

EDAD AL DIAGNÓSTICO: _____

1.-PREMENOPAUSIA _____

2.-POSMENOPAUSIA _____

ETAPA CLÍNICA (TNM)

1.-EC I T _____ N _____ M _____

2.-EC II T _____ N _____ M _____

ETAPA PATOLÓGICA

1.-pT _____ pN _____ M _____ EP _____

TRATAMIENTO QUIRÚRGICO

1.- CIRUGÍA CONSERVADORA 2.- MASTECTOMIA TOTAL

TÉCNICA DE MAPEO LINFÁTICO

1.-AZUL PATENTE V 2.- LINFOGRAFÍA 3.- DOBLE TÉCNICA

REACCIONES INMEDIATAS SECUNDARIAS

1.- RASH CUTÁNEO

2.-HIPOTENSIÓN

3.-ANAFILAXIA

GANGLIOS CENTINELAS RESECADOS NÚMERO _____

GANGLIOS CENTINELAS POSITIVOS NÚMERO _____

RHP DEL TUMOR PRIMARIO

1.-DUCTAL INFILTRANTE

2.-LOBULILLAR INFILTRANTE

3.-OTROS_____

GANGLIOS NO CENTINELAS DOCUMENTADOS EN RHP DEFINITIVO NÚMERO:

	No
pN1	
pN2	
pN3	

PERFIL MOLECULAR

1.-LUMINAL A

RE %_____ RP%_____ c-erb-2_____ Ki 67 %

3.-HER 2 NEU POSITIVO

IHQ_____ CISH_____

4.-TRIPLE NEGATIVO
