



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO**

**HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO
“DR. EDUARDO LICEAGA”
GINECOLOGIA ONCOLOGICA**

**EXPERIENCIA DE GANGLIO CENTINELA EN CIRUGIA DE CANCER DE
MAMA EN EL HOSPITAL GENERAL DE MAMA 2005-2015**

**T E S I S D E P O S G R A D O
PARA OBTENER EL TITULO DE
ESPECIALISTA EN MEDICINA
(GINECOLOGIA ONCOLOGICA)**

P R E S E N T A :

JORGE ANTONIO PEREZ CASAS LOZOYA

ASESORES DE TESIS

DR. ROBERTO MOSIÑOZ MONTES
CIRUJANO ONCOLOGO
MEDICO ADSCRITO DEL SERVICIO DE TUMORES MAMARIOS UNIDAD DE
ONCOLOGIA. HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO “DR. EDUARDO LICEAGA”

CDMX, julio de 2016



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.

AGRADECIMIENTOS.

A mi padre

Por todo su amor, fuerza, apoyo, comprension que simmpre tuviste conmigo, te debo todo lo que soy y sere, jamas me sabran las metas, logros y sueños que obtenga sin tenerte a mi lado, gracias padre te amo con todo mi corazon y te extrañare toda mi vida. .

A mi madre

Ser mi gran apoyo incondicional en las buenas y en las malas, la mejor madre que un hijo pueda soñar, te debo todos mis logros y metas conseguidas, te amo muchisimo.

A mi esposa

Al gran amor de mi vida por estar siempre conmigo, apoyarme en todo momento, no dejarme caer e impulsarme siempre a ir por mas, amo todo lo que eres.

A mi hijo

A la personita mas maravillosa del mundo, mi razon de ser y lo que mas amo en el mundo, tu sonrisa hace que se me borre todo mal momento, eres y seras mi mayor logro, eres mi todo.

A mis hermanos

Por su apoyo y amor que me han demostrado siempre, no se puede tern mejor hermanos, los amo.

A mis suegros

Por el apoyo en este tiempo y aceptarme como un miembro de la familia.

A mis maestros

Por darme su tiempo, paciencia, sabiduría, así como apoyo de manera desinteresada, siempre llevaremos una parte de ustedes a donde vayamos.

INDICE GENERAL

Introducción	6
Marco Teórico	8
Justificación	24
Planteamiento del Problema	25
Objetivo	26
General	26
Específico	26
Material y Métodos	27
Universo	27
Criterios de inclusión	27
Criterios de exclusión	28
Criterios de eliminación	28
Variables	28
Recursos	28
Análisis estadístico	29
Aspectos éticos	29
Resultados	30
Discusión	38
Conclusiones	41
Bibliografía	43

INDICE DE TABLAS Y FIGURAS.

Figura 1.	Localizacion	30
Figura 2.	Tamaño tumoral	30
Figura 3.	Histologia	31
Figura 4.	Grado tumoral	32
Figuar 5.	Tecnica de ganglio centinela	33
Figura 6	Clasificacion molecular	33
Tabla 1.	Resultados de la impronta contra el definitivo	34
Tabla 2.	Comparacion de pacientes con recaida sistematica contra pacinetes sin recaida sistematica	35
Tabla 3.	Regresion logistica para recaida sistematica	37

INTRODUCCIÓN.

El cáncer de mama es el segundo cáncer más común en la población femenina y es responsable de 1,6% de las muertes en esta población en el mundo (1). En Latinoamérica representa cerca del 10% de la incidencia. Aunque la incidencia en los países latinoamericanos es menor que la reportada en los países desarrollados, la tasa de mortalidad es mayor. Esto se puede explicar por las diferencias existentes en estrategias de tamizaje y en acceso a los servicios de salud, lo que retrasa su diagnóstico y manejo.(2)

En México, el cáncer de mama es uno de las neoplasias que se informa con mayor frecuencia en las mujeres. Según la experiencia local y nacional, el 70% de las pacientes se diagnostica en los estadios avanzados de la enfermedad.(2)

En el diagnóstico del cáncer de mama, la evaluación de los ganglios axilares es fundamental para determinar el estadio de la enfermedad y para definir su tratamiento y pronóstico; para ello, tradicionalmente, se ha recurrido a la disección axilar clásica. (1)

El ganglio centinela es, por definición, al primer ganglio que recibe el drenaje linfático de una región anatómica determinada. (3). La hipótesis del ganglio centinela fue descrita inicialmente por Cabañas en 1987 para el tratamiento del cáncer de pene. Posteriormente, en 1992, Morton lo popularizó para la estadificación del melanoma. Su uso en cáncer de mama fue descrito por Krag et al. y Guilliano et al. basados en la hipótesis que el drenaje linfático de un tumor maligno llega inicialmente al ganglio centinela. (4) En el caso de la mama, la

diseminación de células tumorales ocurre de manera escalonada y organizada, alcanzando inicialmente el ganglio centinela de la axila, aunque también se pueden encontrar en la cadena ganglionar mamaria interna y en la supraclavicular, en donde al identificarse podrían resecarse y, en caso de ser negativos para compromiso metastásico, permitirían evitar la disección axilar (6)

Los métodos utilizados para el tamizaje del cáncer de mama permiten su diagnóstico en estadios tempranos cuando, por lo general, los ganglios linfáticos están libres de metástasis. Según las guías de la American Association of Clinical Oncology (ASCO) la biopsia del ganglio centinela como el procedimiento apropiado para la estadificación rutinaria de las pacientes con cáncer de mama en estadios tempranos de la enfermedad y con ganglios linfáticos axilares negativos por el examen clínico. (6)

MARCO TEORICO.

DEFINICION

Se considera como ganglio centinela (GC) al primer ganglio que recibe el drenaje linfático de una región anatómica determinada. Se le define desde el punto de vista de la gammagrafía a aquel o aquellos que presentan migración desde el tumor mediante un canal linfático o, ante la no evidencia de dicho canal, aquel o aquellos que aparecen en uno o varios territorios de drenaje linfático. Se determina como GC con el trazador radio isotópico en el acto quirúrgico, aquel que presenta una actividad representativa y que está ubicado en el área preseleccionada gammagráficamente. Y se considera secundario a aquellos que presentan una captación del trazador con menor intensidad claramente diferenciada, menos del 10% del de máxima actividad. En la intervención, se define como GC con el colorante a todo ganglio que aparezca teñido de azul o al que fluye un conducto linfático azulado. (9)

La metástasis a los ganglios regionales es el factor pronóstico más importante en los pacientes en estadio temprano de diversos tipos de cáncer. Como tal, es muy importante identificar aquellos pacientes para quienes los beneficios esperados de la resección de los ganglios linfáticos regionales son mayores que los riesgos de morbilidad quirúrgica. El ganglio linfático centinela es comúnmente utilizado por los cirujanos como un procedimiento valioso, de alta precisión y baja morbilidad para guiar las decisiones de tratamiento. (10)

HISTORIA

El término ganglio centinela fue concebido por primera vez por Gould en 1960, basado en la posición anatómica de un ganglio linfático encontrado en una disección radical de cuello durante una parotidectomía. Chiappa y col., en 1966, refirieron la existencia de centros linfáticos testiculares primarios, lo cual dio origen a múltiples estudios sobre sitios ganglionares metastáticos mediante exploración quirúrgica e histopatológica. Kett en 1970, tras la administración de un medio de contraste en linfáticos mamarios, visualizados a través de una inyección areolar de colorante azul, notó la existencia de flujo desde el ganglio aislado, denominado ganglio de Sorgius, hacia los ganglios y vasos linfáticos del sistema colector situados alrededor de la vena axilar. Posteriormente Haagensen en 1972, demostró que los ganglios de Sorgius no eran los que presentaban con mayor frecuencia células metastáticas pero sí los únicos involucrados en muchos casos.

En 1977, Cabañas aportó la primera descripción fisiológica del ganglio centinela, refiriendo un centro linfático específico de drenaje, estableciendo que no sólo era el primer sitio de metástasis, sino que podría ser el único ganglio involucrado. En el año 1992, Morton y cols, partiendo de la base de que el camino inicial de las metástasis, en la mayoría de pacientes con melanoma maligno es la vía linfática, observaron cómo la linfadenectomía rutinaria en pacientes en estadio clínico I de la enfermedad muchas veces daba resultados negativos; por tanto, se planteó la controversia de hacer o no sistemáticamente este tipo de linfadenectomías ya que no aportaban beneficios y podían ocasionar problemas postoperatorios, como el edema de miembros.

Morton observó que el ganglio centinela fue encontrado en el 82% de los melanomas cutáneos estadio I, con una tasa de falsos negativos del 1%, sin falsos positivos. Osborne y cols. indicaron que un ganglio linfático regional primario que drenaba la mama podría ser identificado y correlacionado con el estatus de los ganglios axilares. Sin embargo, no es hasta 1993 cuando David Krag y cols. aplicaron la técnica de la gamma sonda para la radiolocalización del ganglio centinela con el fin de determinar el estatus ganglionar axilar. Krag, posteriormente aplicó esta técnica para la estadificación del cáncer de mama. En su estudio utilizó tecnecio 99 identificando el ganglio centinela en el 82%, sin falsos negativos. Armando Guliano y cols., en 1994, modificaron la técnica de Morton usando azul de isosulfán en 174 pacientes con cáncer de mama. Se identificó el ganglio centinela en el 66%. Se encontró una sensibilidad del 88 % y una tasa de falsos negativos de 6,5%. En los últimos años, numerosos estudios han demostrado que el uso de radioisótopos y colorantes permiten una detección mayor del 90% con una tasa de falsos negativos menor del 5%, siendo la técnica de elección.

En 1998 Miner utilizó un radiofármaco inyectado guiado por ultrasonido alrededor del tumor obteniendo un valor predictivo positivo de 98%. En el mismo año, el Grupo de Veronesi en Milán, mostró las ventajas del uso del radiomarcador con la gamma sonda manual para la detección del ganglio centinela y su valor predictivo sobre la disección axilar, identificándolo en el 97,6% de los casos, con un valor predictivo positivo de 97,1% y en el 37,7% de los casos el único ganglio positivo fue el centinela.

El concepto de Ganglio Centinela se basa en la teoría de Halsted sobre la

diseminación secuencial del cáncer de mama y tiene dos principios básicos: primero, la existencia de un drenaje linfático ordenado y predecible, de forma que como vemos en un trabajo de Rosen¹³, en los estadios iniciales de la enfermedad la incidencia de las llamadas "skipmetastases" (metástasis saltadoras) es solo del 1,6%; segundo, la existencia de células tumorales que funcionan como filtro en un primer relevo ganglionar. El ganglio centinela ha evolucionado rápidamente y se ha convertido en una importante herramienta que evita la ejecución de procedimientos quirúrgicos de gran magnitud para una enfermedad inicial, evitando la morbilidad asociada a los mismos. (9)

ANATOMIA

El conocimiento de la anatomía axilar es importante, para así poder identificar con precisión los ganglios linfáticos anormales. El drenaje linfático de la glándula mamaria, desde el punto de vista anatómico se divide en axilares, de la mamaria interna y supraclavicular. La axila se divide en tres niveles:

Nivel I: Bajos o inferiores, que son laterales al borde lateral del pectoral menor.

Nivel II: que son intermedios o centrales y se encuentran entre el borde medial y lateral del pectoral menor y reciben linfa de los ganglios del nivel I

Nivel III: que son apicales y se ubican medial al margen medial del pectoral menor y es el paso final en el drenaje linfático a través de la axila. Los ganglios del nivel III reciben linfa de ganglios de nivel II y drenan en el tórax,

ganglios supraclaviculares y al conducto torácico, el drenaje transcurre generalmente en forma escalonada desde el nivel I al nivel II, al nivel III, y finalmente en el tórax. (Figura 1) (11) Desde el punto de vista quirúrgico se identifican 6 grupos:

Nivel I

- Grupo de la vena axilar o grupo lateral; son de 4 a 6 ganglios, es medial o posterior a la vena axilar son los encargados del drenaje de la extremidad superior.

Grupo mamario externo, anterior o pectoral; son de 4 a 5 ganglios y se ubican sobre el borde inferior de pectoral menor, son los encargados del drenaje de la mama.

- Grupo subescapular, consiste en 6 o 7 ganglios, se ubican sobre la pared posterior de la axila, en el borde lateral de la escápula, son los encargados del tronco posterior, cuello posterior y hombro posterior.

Nivel II

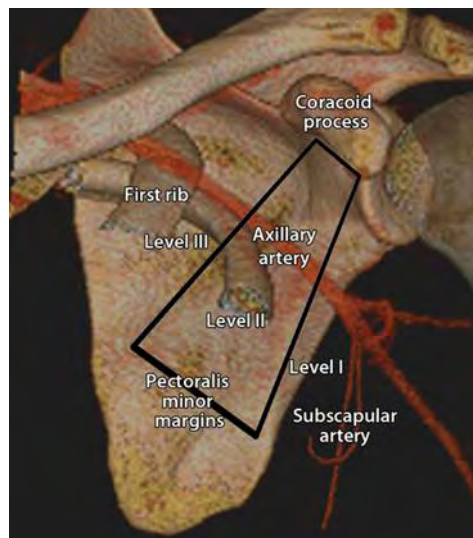
- Grupo central, son de 3 a 4 ganglios, posteriores al pectoral menor, reciben la linfa del grupo escapular, mamario externo, axilar y directamente de la mama. Son palpables.

- Grupo interpectoral o de Rotter, son reconocidos por cirujanos, consisten en 1 a 4 ganglios y se ubican entre pectoral menor y mayor.

Nivel III

- Grupo infraclavicular o apical, son de 6 a 12 ganglios, se extienden hacia el ápice de la axila y recibe drenaje de todos los grupos.

FIGURA 1. ANATOMÍA AXILAR. Moore KL. The upper limb. In: Clinically oriented anatomy. 2nd ed. Baltimore, Md: Williams &Wilkins, 1985; 660.



CLASIFICACION TNM

El sistema TNM es una estrategia para agrupar a las pacientes con respecto a su pronóstico. Además, se pueden formular decisiones terapéuticas, en parte de acuerdo a su categoría.

TUMOR PRIMARIO (T)

Tx: No se puede evaluar tumor primario

T0: No existe prueba de tumor primario

Tis: Carcinoma in situ. Tis (DCIS) Carcinoma ductal in situ. Tis (LCIS) Carcinoma lobulillar in situ Tis (Paget) Enfermedad de Paget del pezón no asociada a masa tumoral.

T1: Tumor menor o igual de 2 cm en su diámetro mayor.

T1 mic: menor o igual 0,1 cm en su diámetro mayor.

T1a: Tumor > 0,1 cm, pero menor o igual a 0,5 cm en su diámetro mayor.

T1b: Tumor > 0,5 cm, pero menor o igual a 1,0 cm en su diámetro mayor.

T1c: Tumor > 1,0 cm, pero menor o igual 2,0 cm en su diámetro mayor.

T2: Tumor > 2 cm, pero menor o igual a 5 cm en su diámetro mayor

T3: Tumor > 5 cm en su diámetro mayor

T4: Tumor de cualquier tamaño: con extensión directa a la pared del tórax (pared del tórax comprende costillas, músculos intercostales y Serrato mayor, no el Pectoral Mayor y su aponeurosis).

T4a: Extensión a la pared torácica, no incluye sólo la adherencia o invasión al músculo pectoral.

T4b: Ulceración y/o nódulos satélite y/o edema (incluye piel de naranja) de la piel, que no cumple criterios de carcinoma inflamatorio.

T4C: T4a y T4b combinados.

T 4d: Carcinoma inflamatorio.

COMPROMISO NODULAR (N)

Nx: Los ganglios regionales no pueden ser evaluados.

N0: No hay metástasis en los ganglios regionales.

N1: Metástasis palpables a uno o varios ganglios linfáticos homolaterales axilares móviles.

N2: Metástasis en ganglios ipsilaterales, que están fijos o en conglomerado. Ganglios positivos en la cadena mamaria interna, en ausencia de ganglios axilares clínicamente palpables.

N2a: Metástasis en ganglios axilares fijos entre ellos o a otras estructuras.

N2b: Metástasis en los ganglios de la cadena mamaria interna en ausencia de ganglios axilares clínicamente detectables.

N3: Metástasis a ganglios infraclaviculares ipsilaterales. Metástasis en ganglios de la cadena mamaria interna con afección de los ganglios axilares palpables. Metástasis en los ganglios supraclaviculares ipsilaterales con o sin afección de los ganglios axilares o de la cadena mamaria interna.

N3a: Metástasis a ganglios infraclaviculares ipsilaterales.

N3b: Metástasis a ganglios ipsilaterales de la cadena mamaria interna con axila positiva.

N3c: Metástasis en ganglios supraclaviculares ipsilaterales.

METÁSTASIS A DISTANCIA (M)

MX: no evaluable

M0: sin metástasis a distancia.

M1: con metástasis a distancia

Estadio	T	N	M
0	Tis	N0	M0
IA	T1 (incluye T1 mi)	N0	M0
IB	T0	N1mi	M0
	T1 (incluye T1 mi)	N1mi	M0
IIA	T0	N1	M0
	T1 (incluye T1 mi)	N1	M0
IIB	T2	N0	M0
	T2	N1	M0
	T3	N0	M0
IIIA	T0	N2	M0
	T1 (incluye T1 mi)	N2	M0
	T2	N2	M0
	T3	N1	M0
IIIB	T3	N2	M0
	T4	N0	M0
	T4	N1	M0
IIIC	T4	N2	M0
	Cualquier T	N3	M0
IV	Cualquier T	Cualquier N	M1

TECNICA DETECCION DEL GANGLIO CENTINELA

La biopsia selectiva del ganglio centinela (BSGC) es un procedimiento ya aceptado para la estadificación axilar del cáncer de mama y que permite seleccionar un subgrupo de pacientes susceptible de cirugía axilar conservadora.

Su uso se ha extendido desde la descripción de la técnica para el melanoma en la década de 1990, evidenciándose su utilidad a través de los resultados comunicados por numerosos grupos.

No obstante, y precisamente por su extraordinaria difusión, existen importantes variaciones metodológicas a la hora de aplicarse, unas con mayor importancia que otras en el resultado global de la técnica, lo que obliga a considerar la realización de estudios relacionados con diferentes aspectos de las indicaciones y detalles del método técnico. (14)

En los últimos años, la biopsia guiada por imágenes percutánea se ha usado cada vez más para diagnosticar carcinomas detectados en la mamografía de detección. Estos cánceres pequeños, diagnosticados por vía percutánea tienen una baja probabilidad de metástasis axilares y por lo tanto son ideales para la biopsia del ganglio centinela. (15)

La biopsia selectiva del ganglio centinela (BSGC) es una técnica diagnóstica multidisciplinar, que implica la interrelación entre médicos especialistas en medicina nuclear, cirujanos y patólogos.

La técnica imprescindible incluye el uso de trazador radio isotópo como marcador del ganglio. Es aceptable utilizar la técnica mixta (trazador isotópico más

colorante) y se desaconseja la técnica con el uso exclusivo de colorante.

El inconveniente de los colorantes (habitualmente azul isosulfán, patente o de metileno) es la dispersión en el lecho tumoral y las reacciones alérgicas, que pueden aparecer en un 1% de los casos y que se pueden prevenir con la administración de antihistamínicos y corticoides.

Los trazadores radio isotópo recomendables son la albúmina humana, el sulfuro de renio y el sulfuro de antimonio filtrados, de pequeño tamaño, marcados con Tecnecio 99, que una vez inyectados entran en la luz de los pequeños capilares avanzando rápidamente por los linfáticos hasta alcanzar el territorio ganglionar, donde quedan retenidas durante varias horas. El tamaño de la partícula, la disponibilidad geográfica, los criterios personales o la experiencia con algunos de estos trazadores son los factores que deciden la elección del trazador a emplear.

El tamaño de partícula es importante: idealmente, las partículas deben ser lo suficientemente pequeñas para tener acceso a los vasos linfáticos, pero lo suficientemente grandes para ser atrapadas en el primer nodo de drenaje. La mayor tasa de éxito con Tecnecio 99 es probablemente porque la mayoría del coloide se inyecta en forma de partículas grandes, que son propensas a ser atrapadas en los ganglios centinela, en lugar de partículas más pequeñas que tienden a pasar a través de los ganglios centinela y causar actividad difusa en la axila.

El volumen de inyección afecta el resultado; en un estudio de biopsia del ganglio centinela mediante el uso de métodos de radioisótopos, Krag y cols. encontraron

que un volumen de inyección intraparenquimatosa de 8 ml o mayor se asoció significativamente con una mayor tasa de éxito. (15)

La inyección puede hacerse superficialmente o cutánea (intradérmica, subdérmica, y en el caso de la mama periareolar o subareolar), y profunda (peritumoral o intratumoral). (Figura 2)

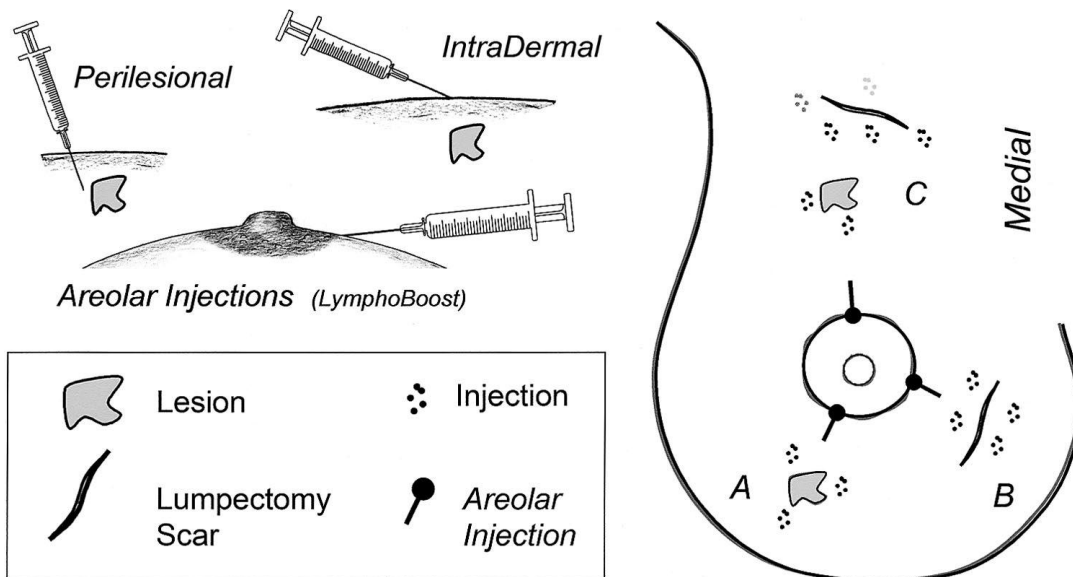


FIGURA 2. LOCALIZACIÓN DE DIFERENTES SITIOS DE INYECCIÓN DE TRAZADOR; BORYS R. KRYNYCKYI ET AL. CLINICAL BREAST LYMPHOSCINTIGRAPHY: OPTIMAL TECHNIQUES FOR PERFORMING STUDIES, IMAGE ATLAS, AND ANALYSIS OF IMAGES. RADIOGRAPHICS JANUARY-FEBRUARY; 2004; VOLUME 24 NUMBER 1; 121-139.

Una técnica de inyección superficial es más adecuada cuando se quiere evitar una linfadenectomía innecesaria a las pacientes que no presenten metástasis axilares. Los grupos que utilizan las técnicas superficiales abogan por su facilidad y por el escaso impacto clínico que representa el porcentaje de GC extraaxilares. La técnica de inyección profunda debe utilizarse cuando, además, quiera realizarse

una estadificación precisa o se plantee la irradiación de la cadena mamaria interna de forma no sistemática. Las técnicas profundas garantizan un porcentaje importante de visualización de GC en localizaciones extraaxilares.

Una vez inyectado el contraste superficialmente, aproximadamente a los 30 minutos, se realiza una linfogammagrafía para visualizar el ganglio centinela. Es una técnica de imagen no invasiva que permite detectar uno o varios ganglios centinelas y es esencial para marcar su localización en la piel de la paciente. Puede realizarse la tarde previa a la cirugía. El colorante por el contrario se inyecta en el mismo acto operatorio.

Una ventaja de la biopsia del ganglio centinela es que puede ser utilizado para identificar los ganglios linfáticos con mayor probabilidad de ser afectados por el tumor, lo que permite la aplicación de técnicas tales como el análisis inmunohistoquímico únicamente sobre estos ganglios. (15)

La identificación del ganglio en el caso del colorante es por la visualización directa del nódulo azul. Para la detección del trazador isotópo es precisa una sonda detectora que introducida en el campo operatorio señala las zonas con mayor contaje radioactivo, lo que permite su exéresis para su posterior estudio anatomopatológico. Una vez realizada la exéresis se comprueba de nuevo la radioactividad ex vivo y se vuelve a medir la actividad en el lecho de donde se extrajo el centinela. Si bien parecería que el ideal sería obtener un único ganglio centinela, la mayoría de las series muestran una media cercana a 2. (16)

Una vez extraído el ganglio centinela se procesa intraoperatoriamente para su

estudio anatomopatológico mediante cortes seriados con tinción de hematoxilina-eosina y técnicas inmunohistoquímicas.

Aunque no es imprescindible para la realización de la técnica, es muy recomendable la asistencia en el quirófano de un médico nuclear con experiencia, y a ser posible, específicamente aquel que se haya encargado de la inyección del radiotrazador y la obtención de las imágenes gammagráficas.

Se recomienda concluir la intervención con una exploración digital de la axila para descartar la existencia de adenopatías sospechosas palpables susceptibles de ser biopsiadas.

Pocos estudios abordan el tema de los ganglios linfáticos mamarios internos en la biopsia del ganglio centinela. Albertini y cols (17) declaró que los ganglios centinela en los ganglios mamarios internos no pudieron ser localizados adecuadamente debido a la interferencia de la actividad alrededor del sitio del tumor primario. Cody y Urbano informaron de metástasis en la cadena mamaria interna en el 20% de las lesiones T1N0 en un grupo muy selecto de mujeres (muchas de ellas con lesiones mediales) que se sometieron a mastectomía radical y disección mamaria interna. (18)

Se define como ganglio positivo o afectado aquel que presenta células de características histopatológicas o inmunohistoquímicas de malignidad, matizando como:

Metástasis: tamaño > 2 mm.

Micrometástasis: tamaño de 0,2 a 2 mm.

Células tumorales aisladas: tamaño < 0,2 mm.

En la mayoría de los estudios la identificación del Ganglio Centinela con radiofármaco durante la cirugía ocurre en el 92-98% de los casos. El valor predictivo positivo de la técnica se aproxima al 100% con un valor predictivo negativo del 97-98%. La tasa de falsos negativos es del 5-10%.

Veronesi y cols (19) informó una precisión de 100% (45 de 45 tumores) para los tumores que miden menos de 1,5 cm frente a 97% (111 de 115 tumores) para los tumores más grandes. Galimberti y cols (20) informaron de una precisión de 100% (38 de 38 tumores) para los tumores que miden menos de 1,2 cm frente a 97% (194 de 200 tumores) para las lesiones más grandes. O'Hea y cols (21) informaron de una precisión de 100% (19 de 19 tumores) para los tumores que miden 1 cm o menos, 98% (43 de 44 tumores) para lesiones T1, y 82% (nueve de 11 tumores) para T2 o T3 lesiones. La alta precisión de la biopsia del ganglio centinela en mujeres con tumores pequeños es en parte debido a la baja probabilidad previa de metástasis axilares en estas mujeres.

La identificación de ganglios linfáticos centinela es dependiente de la captación del agente de marcaje por las vías linfáticas que drenan el tumor. La biopsia quirúrgica puede interrumpir las vías de drenaje linfático. Por esta razón, se ha planteado la hipótesis de que la escisión quirúrgica previa puede disminuir la tasa de éxito y la precisión de la biopsia del ganglio centinela y algunos investigadores han excluido a las mujeres que se han sometido antes a biopsia quirúrgica. (15)

JUSTIFICACIÓN.

El objetivo de este trabajo fue describir los resultados obtenidos con la técnica de ganglio centinela en la cirugía de cáncer de mama en el servicio de Tumores Mamarios del Hospital General de México “ Dr. Eduardo Liceaga” en los últimos 10 años, que sirva como precedente para la unidad para valorar nuestros resultados con respecto a lo descrito en la literatura.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.

Determinar el numero de casos en estadio temprano que son sometidos a la tecnica de ganglio centinela, nuestra tasa de deteccion, asi como correlacionar los resultados en estudio transoperatorios con el definitivo, e identificar los factores que intervinieron en nuestras pacientes para presentar recurrencia (locoregional/distancia).

OBJETIVOS.

OBJETIVOS GENERALES.

Describir y analizar los resultados obtenidos en con el uso de ganglio centineal en cirugía de cancer de mama en etapas tempranas en el periodo comprendido de 2005 al 2015 en la unidad de Oncología del Hospital General de México, Dr. Eduardo Liceaga.

OBJETIVOS ESPECIFICOS.

- a. Conocer la mediana de edad de presentación.
- b. Conocer localizcion de tumor mas frecuente
- c. Conocer la presencia de multicentricidad
- d. Conocer las estirpes histológicas más comunes.
- e. Conocer el grado tumoral que se presento con mayor frecuencia
- f. Conocer el tipo molecular mas comun
- g. Conocer las modalidades de la tecnica más comúnmente utilizada.
- h. Conocer la tasa deteccion de ganglio centinela
- i. Correlacion entre el resultado de patologia en la impronta y en el definitivo
- j. Conocer los factores asociados a la recaida de la enfermedad

Todo en pacientes diagnosticados y tratados con cáncer de mama en estadios tempranos con axila clinicamente negativa en el Hospital General de México, Dr. Eduardo Liceaga.

MATERIAL Y MÉTODOS.

Estudio retrospectivo, transversal, observacional y descriptivo en el cual se revisarán los expedientes correspondientes a pacientes con diagnóstico de Cáncer de mama en etapas tempranas con axila clínicamente negativa sometidas a cirugía con técnica de ganglio centinela en un periodo comprendido de enero del 2005 a Diciembre del 2015.

UNIVERSO.

Todos los pacientes sometidos a cirugía de mama con técnica de ganglio centinela en pacientes con estadio clínico temprano con axila clínicamente negativa, en el servicio de Oncología, en la Unidad de Tumores mamarios en un periodo comprendido de Enero del 2005 a Diciembre del 2015.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN.

- Mujeres de cualquier edad
- Pacientes con diagnóstico de Cáncer de mama estadios tempranos con axila clínicamente negativa, sometidas a cirugía de mama con técnica de ganglio centinela en la Unidad de Tumores mamarios del servicio de Oncología del Hospital General de México. Dr. Eduardo Liceaga.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN.

- No haber sido tratado en la Unidad de Tumores mamarios del Servicio de Oncología del Hospital General de México.

CRITERIOS DE ELIMINACIÓN.

- Expedientes incompletos para evaluación.
- Pérdida de seguimiento del paciente.

VARIABLES.

Se revisarán los expedientes clínicos y se recolectarán en una hoja de recolección de datos para analizar las siguientes variables: edad, tamaño tumoral, presencia de multicentricidad, histología, grado tumoral, clasificación molecular, técnica de ganglio centinela utilizado, resultado de la impronta, resultado definitivo de patología, recaída locoregional o a distancia

RECURSOS.

Personal médico y administrativo del servicio de Oncología.

Analista estadístico de los datos.

Expedientes clínicos.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO.

El análisis estadístico se llevará a cabo por medio de estadística descriptiva (promedio, rango y proporción) y empleando el programa SPSS y Excel para análisis bivariado. Así como análisis de regresión logística para recaída sistémica.

ASPECTOS ÉTICOS.

En este estudio retrospectivo, observacional y descriptivo se limitó a revisión de expedientes sin tomar ninguna acción clínica con los pacientes. Por lo que no se implicó ningún riesgo en los mismos.

No se presentarán nombres ni números de expedientes de los pacientes referidos en el estudio.

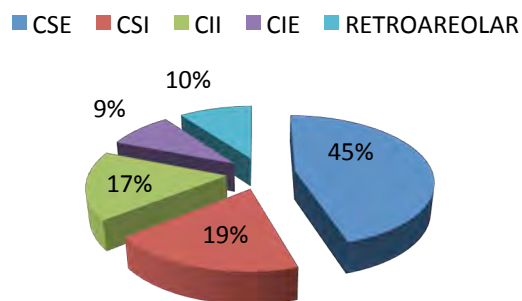
No se obtendrá contacto directo ni indirecto con los pacientes referidos en el estudio.

RESULTADOS.

Se estudiaron un total de 168 registros, la edad fue de 52.1 ± 8.6 años, el tamaño tumoral de 1.5 ± 0.8 centímetros. La localización más frecuente del tumor fue en cuadrante superior externo en 76 casos (45.3%) Figura 1.

Figura 1. Localización.

LOCALIZACIÓN	NUMERO	(%)
CSE	76	45.3
CSI	32	19.0
CII	28	16.6
CIE	15	8.9
RETROAREOLAR	17	10.2

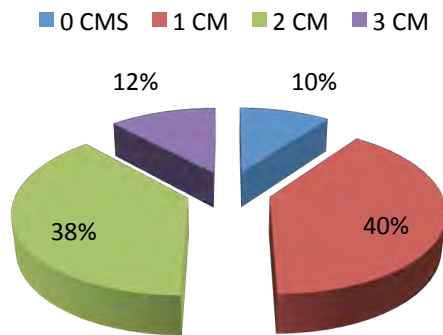


El tamaño de tumor más frecuente fue de un centímetro en 67 casos (39.9%)

Figura 2.

Figura 2. Tamaño del tumor

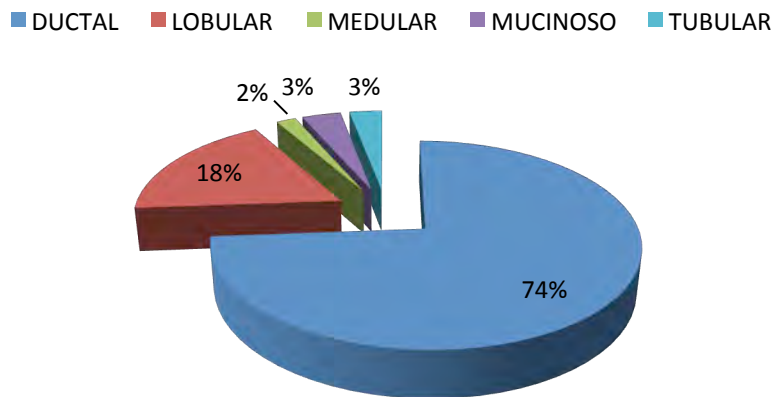
TAMAÑO DEL TUMOR	NUMERO	(%)
0 CMS	17	10.1
1 CM	67	39.9
2 CM	64	38.1
3 CM	20	11.9



El tumor fue multi céntrico en 22 casos (13.1%). El tipo histológico más frecuente fue el ductal en 124 casos (73.8%) Figura 3.

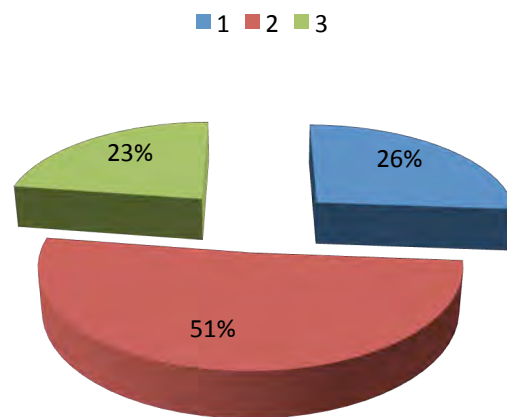
Figura 3. Histología

HISTOLOGÍA	NUMERO	(%)
DUCTAL	124	73.8
LOBULAR	30	17.8
MEDULAR	3	1.8
MUCINOSO	6	3.6
TUBULAR	5	3.0



Respecto al grado más frecuente lo fue el grado 2 en 86 casos (51.2%) Figura 4.

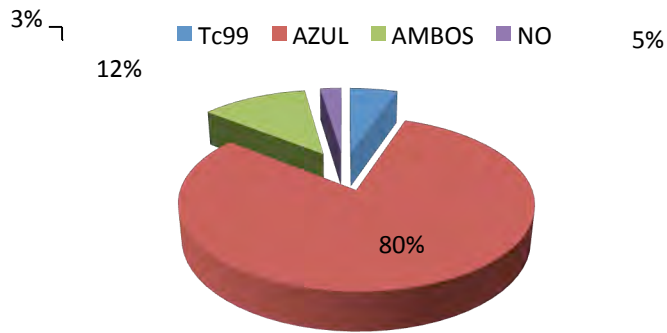
GRADO	NUMERO	(%)
1	44	26.2
2	86	51.2
3	38	22.6



El diagnóstico se llevó a cabo más frecuentemente con azul patente En 135 casos (80.4%) Figura 5.

Figura 5. Técnica de GC

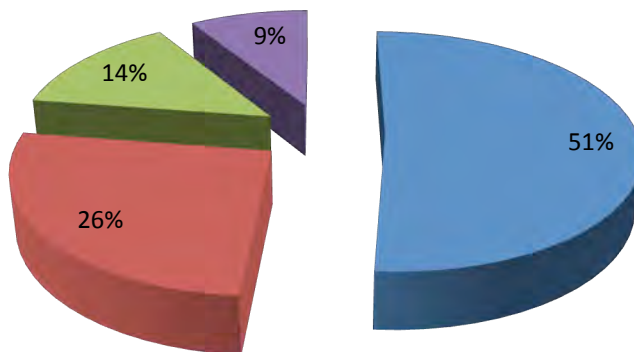
DIAGNÓSTICO	NUMERO	(%)
Tc99	9	5.4
AZUL	135	80.4
AMBOS	20	11.9
NO	4	2.3



Los tumores fueron positivos para receptores de estrógenos (RE) en 135 casos (80.3%), para receptores de progesterona en 125 casos (74.4%) y HER2+ en 27 (16.0%). Respecto al diagnóstico molecular, lo más frecuente fueron los tumores luminal A en 86 casos (51.2%) Figura 6.

Figura 6. Diagnóstico molecular.

DX MOLECULAR	NUMERO	(%)
LUMINAL A	86	51.2
LUMINAL B	44	26.2
LUMINAL B HER2 SOBREEXPRESADO	23	13.7
TRIPLE NEGATIVO	15	8.9



Hubo un total de 33 casos con impronta positiva y un total de 40 con impronta negativa. En la tabla 1 se muestran la sensibilidad, especificidad, valores predictivos positivo y negativo cuando se comparó el resultado de la impronta con el resultado definitivo. Se encontró una sensibilidad del 57.5%, una especificidad del 92.1%, un valor predictivo positivo de 69.7% y un valor predictivo negativo del 87.4%:

Tabla 1. Resultado de la impronta vs resultado definitivo

		DEFINITIVO			
		POSITIVO	NEGATIVO	TOTAL	
IMPRONTA	POSITIVO	23	10	33	VP+ = 69.7%
	NEGATIVO	17	118	135	VP- = 87.4%
	TOTAL	40	128	168	

Se= 57.5% Sp= 92.1%

Se presentaron un total de 5 recaídas locales regionales (2.9%) y doce recaídas sistémicas (7.1%).

En el análisis bivariado, al comparar a los pacientes que presentaron recaída local regional (n=5) con los que no la presentaron (n=163), los que tuvieron recaída fueron significativamente más jóvenes que los que no tuvieron recaída (43.2 ± 4.0 vs 52.4 ± 8.6 años, $p= 0.018$). De igual modo, hubo una mayor proporción de pacientes que tuvieron receptores para estrógenos positivos en los pacientes que

NO tuvieron recaída que en aquellos que si la tuvieron (81.6% vs 40.0%, $p=0.021$). No hubo alguna otra variable en la que fueran significativamente distintos ambos grupos.

La tabla 2 muestra la comparación entre los pacientes con y sin recaída sistémica.

Tabla 2. Comparación entre los pacientes con y sin recaída sistémica

Variable	Categoría	SIN recaída	CON recaída	Valor de P
		local regional (n=156) Número (%)	local regional (n=12) Número (%)	
Localización	CSE	71 (45.5)	5 (41.7)	0.109
	CSI	28 (17.9)	4 (33.3)	
	CII	28 (17.9)	0 (0.0)	
	CIE	15 (9.6)	0 (0.0)	
	RETROAREOLAR	14 (9.0)	2 (25)	
Diagnóstico	Tc 99	9 (5.8)	0 (0.0)	0.739
	Azul	125 (80.1)	10 (83.3)	
	Ambos	18 (11.5)	2 (16.7)	
	No	4 (2.6)	0 (0.0)	
Tamaño del tumor (centímetros)	0	17 (10.9)	0 (0.0)	0.006*
	1	62 (39.7)	5 (41.7)	
	2	62 (39.7)	2 (16.7)	
	3	15 (9.6)	5 (41.7)	

Tipo histológico	Ductal	118 (75.6)	7 (58.3)	< 0.001*
	Lobular	28 (17.9)	1 (8.3)	
	Medular	1 (0.6)	2 (16.7)	
	Mucinoso	4 (2.6)	2 (16.7)	
	Tubular	5 (3.2)	0 (0.0)	
Grado	1	44 (28.2)	0 (0.0)	0.061
	2	79 (50.6)	7 (58.3)	
	3	33 (21.2)	5 (41.7)	
Clasificación molecular	Luminal A	84 (53.8)	2 (16.7)	0.015*
	Luminal B	41 (26.3)	3 (25.0)	
	Lum B HER2 sobre expresado	19 (12.2)	4 (33.3)	
	Triple negativo	12 (7.7)	3 (25.0)	
Multicentricidad positiva		19 (12.2)	3 (25.0)	0.205
Receptores de estrógeno positivos		129 (82.7)	6 (50.0)	0.006*
Receptores de progesterona positivo		119 (76.3)	6 (50.0)	0.044*
HER 2 positivos		22 (14.1)	5 (41.7)	0.012

Cuando se compararon los pacientes que presentaron recaídas sistémica (n=12) con los que no la presentaron (n=156) no hubo diferencia significativa en la edad (53.0 ± 8.7 vs 52.0 ± 8.6 respectivamente; $p= 0.695$). Sin embargo en el grupo de pacientes que SI presentaron recaída sistémica se presentó una proporción

significativamente mayor de pacientes con tumores de 3 centímetros, de tipo medular y mucinoso, de grado 3, de tipo luminal B con HER2 sobre expresado y triple negativo, así como HER2 positivos; mientras que en el grupo de pacientes que NO presentaron recaída sistémica fue significativamente mayor la proporción de pacientes con tumores de tamaño 0, de tipo ductal y lobular, de grado 1 y positivos a receptores de estrógenos y progesterona (Tabla 1).

En el análisis multivariado una regresión logística mostró que los pacientes con tipo histológico medular tuvieron 199 veces más probabilidad de tener recaída sistémica que los pacientes con tipo ductal, los pacientes luminal B HER2 sobre expresado una probabilidad 14 veces mayor y los triple negativo 47 veces más probabilidad de recaída sistémica que los pacientes luminal A, siendo éstas las únicas variables que demostraron significancia estadística (Tabla 3).

Tabla 3. Regresión logística para recaída sistémica.

VARIABLE	OR	IC 95%	VALOR DE P
Tipo histológico ductal	1.0	REFERENCIA	
Tipo histológico medular	199.45	6.21-6398.09	0.003
Luminal A	1.0	REFERENCIA	
Luminal B HER2 sobre expresado	14.44	1.12-184.92	0.040
Triple negativo	47.54	3.05-740.29	0.006

Como se puede apreciar, en las tres variables los intervalos de confianza 95% son amplios lo cual puede deberse a que, a pesar de que se trata de experiencia de 11 años, tan solo doce pacientes tuvieron recaída sistémica.

DISCUSIÓN.

Desde el inicio de la implementación de la técnica de ganglio centinela, en nuestro servicio se toma como guía las recomendaciones y las características operativas sugeridas por la literatura mundial (10).

Con la implementación de estudios de detección temprana hay un notable aumento en la incidencia del cáncer de mama en estado in situ y temprano, por lo cual se ha estandarizado dicha técnica para la valoración axilar de este grupo de pacientes.

Al igual que en centros internacionales de manejo del cáncer de mama, en nuestra unidad se ha intentado aumentar los números de casos en los que se utilice esta técnica, aun que nos hemos quedado cortos con respecto a otros centros con 15.2 procedimientos en promedio por año.

En el presente estudio observacional retrospectivo tipo serie de casos, la media de edad de las pacientes fue de 54.5 años, lo cual se halla dentro del rango del grupo de mayor incidencia de cáncer de mama en Mexico (5).

La localización del tumor concuerda con el reporte de la literatura mundial, donde la mayor incidencia fue en el cuadrante superior externo.

La media del tamaño tumoral en la serie objeto de estudio fue de 1 cm, lo que contrasta con publicaciones internacionales, como: el estudio de MILAN; el estudio Z0011 con tumores ± 2 cm; el NSABP B-32 en pacientes canadienses y norteamericanas, donde el 83,7% presentaban tamaño tumoral ± 2 cm (8); y los

estudios en pacientes suramericanas, como el de Corrao F. *et al.* (13), donde el promedio del tamaño tumoral fue de 1,2 cm, y el de Francisco Von Stechert *et al.* (14), donde el 76,5% fue >2 cm.

El tipo histológico de la gran mayoría de los tumores fue ductal infiltrante, que coincide con lo reportado en la literatura mundial. En la presente serie las tasas de la clasificación molecular fue de luminal A 51.2 %, luminal B 26.2 %, luminal B con Her2 sobreexpresado 13.7 y triple negativo 8.9%.

En el 2% de los casos no se identificó ganglio centinela, motivo por el cual se realizó vaciamiento ganglionar axilar; el promedio de ganglios centinela resecados fue de 1,6: menor que el promedio del estudio de Krag *et al.*, que fue de 2,9; de 1,86 en el estudio de Corrao F. *et al.*; y mayor que en el estudio de Francisco Von *et al.*, de 1,2 (13,14).

El resultado de la impronta contra el resultado definitivo de patología se encontró, una sensibilidad 57.5%, una especificidad del 92.1 %, un valor predictivo positivo de 69.7% y valor predictivo negativo del 87.4%.

La técnica de identificación del ganglio centinela utilizada en la gran mayoría de los pacientes fue el azul patente . A la fecha no hay reporte de ningún evento adverso con dicho colorante.

Al comparar los pacientes que presentaron recaídas sistémica (n=12) con los que no la presentaron (n=156) no hubo diferencia significativa en la edad (53.0 ± 8.7 vs 52.0 ± 8.6 respectivamente; $p= 0.695$). Sin embargo en el grupo de pacientes

que SI presentaron recaída sistémica se presentó una proporción significativamente mayor de pacientes con tumores de 3 centímetros, de tipo medular y mucinoso, de grado 3, de tipo luminal B con HER2 sobre expresado y triple negativo, así como HER2 positivos; mientras que en el grupo de pacientes que NO presentaron recaída sistémica fue significativamente mayor la proporción de pacientes con tumores de tamaño 0, de tipo ductal y lobular, de grado 1 y positivos a receptores de estrógenos y progesterona.

En el análisis multivariado una regresión logística mostró que los pacientes con tipo histológico medular tuvieron 199 veces más probabilidad de tener recaída sistémica que los pacientes con tipo ductal, los pacientes luminal B HER2 sobre expresado una probabilidad 14 veces mayor y los triple negativo 47 veces más probabilidad de recaída sistémica que los pacientes luminal A, siendo éstas las únicas variables que demostraron significancia estadística.

CONCLUSIONES.

El cáncer de mama en etapas iniciales se presenta de manera subclínica en la mayoría de los casos, es decir que solamente es detectable por estudios de imagen ya mencionados y en menor proporción por clínica.

Los indicadores principales para el pronóstico en el cáncer de mama son la presencia de metástasis en ganglios linfáticos, el diámetro máximo del tumor, el grado histopatológico y clasificación molecular

Se considera como ganglio centinela al primer ganglio que recibe el drenaje linfático de una región anatómica determinada.

Lamentablemente para la realización de este estudio el número de pacientes obtenido fue mucho menor al esperado, esto considerando que se realizó durante 10 años, y a comparación de otros centros, estamos por debajo de la media, por lo que se puede deducir que muchas de las pacientes a las cuales se les encontró un hallazgo sospechoso de malignidad por imagen se encontraban en un estadio clínico más avanzado y en los cuales no estaba indicado la realización de la prueba del ganglio centinela.

La técnica del ganglio centinela para la estadificación axilar es fiable y con bajas tasas de complicaciones; su uso, además, evita vaciamientos ganglionares innecesarios en pacientes con cáncer de mama en estadios tempranos.

Es indispensable continuar con la labor ardua en la búsqueda del diagnóstico de cáncer de mama y por la importancia que radica epidemiológicamente en el país, el ubicarlo en estadios clínicos tempranos nos permite realizar diferentes procedimientos diagnósticos tales como el ganglio centinela, en donde el servicio de Tumores Mamaros de este hospital tiene un papel fundamental para el mismo.

BIBLIOGRAFÍA

1. NOM-041-SSA2-2011, para la prevención, diagnóstico, tratamiento, control y vigilancia epidemiológica del cáncer de mama.
2. Dirección General de Epidemiología, Secretaria de Salud. RHNM 2003.
3. McDonald Sh, Saslow D, Alciati MH. Performance and reporting of clinical breast examination: A review of the literature. *CA Cancer J Clin.*2004; 54:345-361.
4. Berg WA, Gutierrez L, NessAiver MS, et al. Diagnostic accuracy of mammography, clinical examination, US, and MR imaging in preoperative assessment of breast cancer. *Radiology.* 2004;233:830-849.
5. Agarwai T, PaterIB, Rajan P, et al. Core biopsiyversus FNAC for palpable breast cancers. Is image guidance necessary? *Eur J Cancer* 2003;39:52-56.
6. Kleer CG, Sabel MS. Prognostic and predictive factors in breast cancer. In: Kuerer HM, ed. *Kuerer's breast surgical oncology.* New York, NY: McGraw-Hill, 2010; 244.
7. MacMillan RD, Rampaul RS, Lewis S, et al. Preoperative ultrasound-guide node biopsy and sentinel node augmented node sample best practice. *Eur J Cancer* 2004;40:176-178.
8. Cabañas RM. An Approach for the treatment of penile carcinoma cancer 1977; 39: 456- 466.
9. Galliano y Garcia. Ganglio centinela en Oncología ginecológica: Indicaciones. Servicio de Obstetricia y Ginecología, Hospital Universitario de las Nieves, Granada. 2009; 1-17.
10. Chiao Lo, Po-Chu Lee, Ruoh-Fang Yeng, Chiun- Sheng Huang. Most Frequent location of Sentinel Lymph nodes. *Asian Journal of Surgery.* 2014, 37, 125-129.
11. Moore KL. The upper limb. In: *Clinically oriented anatomy.* 2nd ed. Baltimore, Md: Williams &Wilkins, 1985; 660.
12. American Joint Committee on Cancer Staging System for Breast Cancer.
13. Antonio Piñero, Julia Giménez, Belén Merck, Carlos Vázquez y Grupo de Expertos. Reunión de consenso sobre la biopsia selectiva del ganglio centinela en el cáncer de mama. *RevEsp Patol* 2007; 40 (2): 91-95
14. Sociedad española de senología y patología mamaria. Actualización del consenso sobre la biopsia selectiva del ganglio centinela en cáncer de mama. *Revista española de senología y patología mamaria.* 2010-,23(5) PP. 1-7.

15. Laura Liberman, Hiram S Cody III, Arnold DK Hill, Paul Peter Rosen, Samuel DJ Yeh, Tim Akhurst, Elizabeth A. Morris, Andrea Abramson, Patrick Borgen, David Dershaw. Sentinel Lymph Node Biopsy after percutaneous diagnosis of Non Palpable Breast Cancer. *Radiology*. 1999, 211; 835-844.
16. De Cicco C, Cremonesi M, Luini A, Bartolomei M, Grana C, Prisco G et al Lymphoscintigraphy and radioguided biopsy of the sentinel axillary node in breast cancer. *J Nucl Med* 1998; 39: 2080-2084.
17. Krag DN, Ashikaga T, Harlow SP, Weaver DL. Development of sentinel node targeting technique in breast cancer patients. *Breast J* 1998; 4:67-74
18. Cody HS, Urban JA. Internal mammary node status: a major prognosticator in axillary node-negative breast cancer. *Ann SurgOncol* 1995; 2:32-37
19. Veronesi U, Paganelli G, Galimberti V, et al. Sentinel-node biopsy to avoid axillary dissection in breast cancer with clinically negative lymph-nodes. *Lancet* 1997; 349:1864- 1867.
20. Galimberti V, Zurrada S, Zucali P, Luini A. Can sentinel node biopsy avoid axillary dissection in clinically node-negative breast cancer patients?. *Breast* 1998; 7:8-10
21. O'Hea BJ, Hill ADK, El-Shirbiny AM, et al. Sentinel lymph node biopsy in breast cancer: initial experience at Memorial Sloan-Kettering Cancer Center. *J Am CollSurg* 1998; 186:423-427.
22. Abe H, Schmidt RA, Kulkarni K, Sennett CA, Mueller JS, Newstead GM. Axillary lymph nodes suspicious for breast cancer metastasis: sampling with US-guided 14-gauge core- needle biopsy—clinical experience in 100 patients. *Radiology* 2009; 250(1):41–49.
23. Boughey JC, Moriarty JP, Degnim AC, Gregg MS, Egginton JS, Long KH. Cost modeling of preoperative axillary ultrasound and fine-needle aspiration to guide surgery for invasive breast cancer. *Ann SurgOncol* 2010; 17(4):953–958