

---

---

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO  
FACULTAD DE MEDICINA**



“PAPEL DE LA BIOPSIA DE GANGLIO CENTINELA EN EL MANEJO DEL  
CÁNCER DE MAMA DUCTAL IN SITU.” PORCENTAJE DE POSITIVIDAD DEL  
GANGLIO CENTINELA EN CÁNCER DE MAMA IN SITU.

**TESIS**

PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALIDAD EN:

**GINECOLOGÍA ONCOLÓGICA**

PRESENTA:

**Dr. Gerardo Ernesto González Mendoza**

ASESOR DE TESIS

Dr. Jaime Alonso Resendiz Colosia

Ciudad Universitaria, Ciudad de México, 2017



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.

## Tabla de contenido

<b>RESUMEN DEL ESTUDIO</b> .....	<b>3</b>
<b>MARCO TEÓRICO:</b> .....	<b>5</b>
<b>JUSTIFICACIÓN</b> .....	<b>11</b>
<b>PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA</b> .....	<b>11</b>
<b>OBJETIVO</b> .....	<b>12</b>
<b>OBJETIVOS SECUNDARIOS</b> .....	<b>12</b>
<b>HIPOTESIS</b> .....	<b>12</b>
<b>MATERIAL Y MÉTODOS</b> .....	<b>12</b>
<b>MATERIAL</b> .....	<b>12</b>
<b>CRITERIOS DE SELECCIÓN</b> .....	<b>13</b>
Criterios de Inclusión:.....	13
Criterios de no inclusión: .....	13
Criterios de Eliminación: .....	13
<b>MÉTODOS</b> .....	<b>13</b>
<b>CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES</b> .....	<b>15</b>
<b>DEFINICIÓN DE LAS VARIABLES Y ESCALAS DE MEDICIÓN</b> .....	<b>16</b>
<b>ANÁLISIS ESTADÍSTICO</b> .....	<b>18</b>
<b>FACTIBILIDAD</b> .....	<b>18</b>
<b>Recursos Humanos</b> .....	<b>18</b>
<b>Recursos Materiales</b> .....	<b>18</b>
<b>Recursos Financieros</b> .....	<b>18</b>
<b>RESULTADOS</b> .....	<b>19</b>
<b>CONCLUSIONES</b> .....	<b>20</b>
<b>DISCUSIÓN</b> .....	<b>20</b>
<b>ANEXOS</b> .....	<b>22</b>
<b>HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS</b> .....	<b>22</b>
<b>TABLAS</b> .....	<b>23</b>
<b>TABLA 1</b> .....	<b>23</b>
<b>TABLA 2</b> .....	<b>24</b>
<b>TABLA 3</b> .....	<b>25</b>
<b>TABLA 4</b> .....	<b>26</b>
<b>TABLA 5</b> .....	<b>26</b>
<b>TABLA 6</b> .....	<b>27</b>
<b>TABLA 7</b> .....	<b>28</b>
<b>TABLA 8</b> .....	<b>29</b>
<b>TABLA 9</b> .....	<b>30</b>
<b>TABLA 10</b> .....	<b>31</b>
<b>BIBLIOGRAFIA</b> .....	<b>32</b>

## RESUMEN DEL ESTUDIO

### OBJETIVO

Conocer el porcentaje del ganglio centinela positivo en carcinoma ductal in situ en el servicio de tumores de mama del Hospital de Oncología del Centro Médico Nacional Siglo XXI

### MARCO TEÓRICO

El Carcinoma Ductal in situ, representa alrededor del 15-30% de todos los casos de cáncer de mama diagnosticados, en México se ha reportado una incidencia del 4.4%. Su diagnóstico se ha incrementado hasta 10 veces en los últimos 10 años por el uso de la mastografía de tamizaje. Aunque no todas las formas de carcinoma ductal in situ, progresan a la forma invasiva, Erbas et al reporta una progresión a la forma invasiva del 14-53% del carcinoma in situ en un periodo de 9 años desde el diagnóstico. Para la selección del tratamiento del Carcinoma ductal In situ, se ha recomendado la utilización del índice pronóstico de Van Nuys 2003, en el cual se establecen factores pronóstico para el manejo del carcinoma ductal in situ según 4 características del tumor: Tamaño tumoral, Márgenes quirúrgicos, Clasificación patológica (necrosis), Edad de la paciente. A partir de un punto de vista "definicional", la posibilidad de metástasis a cualquier sitio de un carcinoma in situ es imposible, aunque la posibilidad de que metástasis ganglionares en tumores in situ se ha demostrado en numerosos estudios desde Silverstein en el 2001, hasta la fecha, con la necesidad de sobre-estadificar a las pacientes con las medidas terapéuticas que eso conlleva, así como cambios en sobrevida, tratamiento y pronóstico de las mismas.

El CDIS, representa aproximadamente el 20% de los carcinomas de la mama, y de éstos en un 5-13% se encontrará patrón microinvasivo. La microinvasión se define como la extensión de células malignas < 1mm más allá de la membrana basal, hacia el estroma adyacente. y aunque la microinvasión se puede observar en cualquier grado histológico, es más común en que se presente en CDIS de alto grado.

Se han establecido algunas recomendaciones para la realización de biopsia de ganglio centinela en pacientes con CDIS:

Tumor con sospecha por imagen de invasión, Extensa zona de calcificaciones (>5cm) sin tumor asociado, En la realización de mastectomía (sin posibilidad de determinar afección ganglionar posterior), Componente intraductal extenso (>2 cm), Sospecha patológica de microinvasión "Smic" (en biopsia por aguja de corte)

De tal manera que el CDIS que presenta al menos una de las anteriores características, se ha asociado con un 12% de involucro del ganglio centinela, aunque en el 75% de los casos, se trata sólo de micro metástasis. El valor de la biopsia de ganglio centinela en CDIS continúa siendo incierto.

Diversos estudios han valorado la necesidad de realización de biopsia de ganglio centinela en CDIS:

- Jukes P. Namm, donde la biopsia de ganglio centinela (realizada al momento de la cirugía) resultó positiva a malignidad en el 6% de las Smic, y 10% de las mic. Con una tasa de macro metástasis del 1.9% para Smic y del 3.3% para mic.
- Mattia Intra, Paolo Veronessi, encontraron metástasis ganglionar en el 3.1% de la muestra, las cuales fueron sometidas posteriormente a disección radical de axila,
- Rita Sakr, donde el 20% fue sobre-estadificado a CDIS con componente microinvasor o invasor, y el 15% presentó metástasis a ganglios linfáticos axilares
- Wai Ka Hung, en su estudio el ganglio centinela se encontró positivo en 11.7%. con un diagnóstico patológico final de CDIS puro, pero de éstas el 4% presentaron metástasis al ganglio centinela.
- Tomasz Nowikiewicz reporta una frecuencia de metástasis ganglionares del 3.6%. la cual al correlacionarlo con el índice pronóstico de Van Nuys mayor a 10 pts. presentan un 6.7% de metástasis ganglionares, mientras que por debajo de 10 pts. (VNPI) presentaron una frecuencia de 3.4% de metástasis ganglionares.

### JUSTIFICACION

El carcinoma ductal in situ, corresponde hasta el 30% de las neoplasias de la mama diagnosticadas a nivel internacional, en México, se reporta una incidencia del 4.4% y sigue en aumento gracias a los métodos de detección oportuna.

La sobre-estadificación del cáncer ductal in situ posterior al reporte de patología se ha estimado hasta en un 22% de los casos, ya sea por micro invasión o por compromiso ganglionar. Lo que repercute en el manejo terapéutico, sobrevida y pronóstico de las pacientes.

El presente estudio, se lleva a cabo para conocer la frecuencia (en porcentaje) de la positividad del ganglio centinela en pacientes con CDIS operadas en nuestro centro oncológico.

### MATERIAL Y MÉTODOS

Se estudiarán de manera retrospectiva a las pacientes sometidas a tratamiento quirúrgico del carcinoma in situ (cirugía conservadora y mastectomía) a las cuales se les realizó mapeo linfático y biopsia de ganglio centinela durante el mismo procedimiento quirúrgico. Sometidas a intervención quirúrgica por el servicio de tumores de mama del Hospital de Oncología del Centro Médico Nacional Siglo XXI

En el periodo de tiempo de enero 2010 a marzo del 2017.

Así mismo, se enumerará la presencia de factores pronóstico ya establecidos para la presencia de metástasis en la biopsia de ganglio centinela, para valorar la importancia de dichos factores en la muestra obtenida por la biopsia de corte.

## RESULTADOS

Sólo 59 pacientes contaron con diagnóstico inicial de Carcinoma Ductal in situ de la mama por biopsia y reporte de patología confirmatorios, con expediente completo para su evaluación

Con un promedio de edad de 56 años, con 36 pacientes con menopausia clínica y 7 pacientes con cáncer bilateral de mama, 4 de ellas sincrónico.

Se realizaron 19 cirugías conservadoras de mama, por 47 mastectomías. Se encontró un promedio tamaño tumoral de 1.87 cm así como un predominio en el grado intermedio de diferenciación (24/59 pacientes, con un promedio de puntaje de índice pronóstico de Van Nuys de 6.36 pts.

De las 59 pacientes, sólo a 5 pacientes se les realizó disección radical de axila (8.47%), ninguna de ellas con ganglio centinela positivo positivos.

Se presentaron 7 pacientes con ganglios centinela positivo, con un promedio de edad mayor, con un índice pronóstico de Van Nuys de 6.7 puntos en promedio y un tamaño tumoral promedio de 2.05 cm.

De los 7 pacientes con ganglio centinela positivo, sólo 3 de ellos presentaron ganglio centinela positivo con diagnóstico de Carcinoma Ductal In Situ en el reporte final de patología. El resto presentó diagnóstico de microinvasor (3 pacientes) e invasor (1 paciente), por lo que se descartaron como CDIS + ganglio centinela positivo.

En el 22% de los pacientes estudiados, con diagnóstico inicial por biopsia de carcinoma ductal in situ, se presentaron datos de invasión (11.86%) o microinvasión (10.14%)

## CONCLUSIONES

Se ha reportado en la literatura una frecuencia que varía entre el 4 y hasta el 22 por ciento de metástasis ganglionar en pacientes con diagnóstico de carcinoma ductal in situ, aunque los estudios más grandes y más elaborados marcan una frecuencia del 6 al 11%. En el presente estudio, se encontraron sólo 3 pacientes con diagnóstico final de carcinoma ductal in situ con ganglio centinela positivo, representando el 5.08% de la totalidad de los casos estudiados.

Así como un 22% de pacientes sobre estadificados posterior al manejo quirúrgico por datos de invasión o microinvasión en nuestro estudio. Estos valores se encuentran dentro de las referencias mundiales antes presentadas que varían entre el 20 al 29.9%

Factores clínicos predictores de invasión se encontraron presentes en nuestro estudio, con una consistencia con los reportados en la literatura, como lo son el componente intraductal extenso (46.15%), micro calcificaciones asociadas (61.5%), alto grado de diferenciación (46.15%) y multifocalidad (7.6%) de las pacientes estudiadas.

## MARCO TEÓRICO:

El carcinoma Ductal in situ (CDIS), se ha relacionado a una proliferación maligna de las células epiteliales, las cuales se encuentran confinadas a la membrana basal de los conductos mamarios. Adopta diferentes patrones arquitectónicos de crecimiento intraductal y presenta características citológicas de necrosis variables, generalmente es unifocal (1)

Según los diferentes estudios epidemiológicos, el Carcinoma Ductal in situ, representa alrededor del 15-30% de todos los casos de cáncer de mama diagnosticados (2), en México se ha reportado una incidencia del 4.4%. Su diagnóstico se ha incrementado hasta 10 veces en los últimos 10 años por el uso de la mastografía de tamizaje (4)(5)

Son inicialmente sospechados por hallazgo mastográfico anormal o por la existencia de tumor palpable, o secreción por el pezón una forma de presentación poco frecuente puede ser la enfermedad de Paget.

Aunque no todas las formas de carcinoma ductal in situ, progresan a la forma invasiva, Erbas et al (2) reporta una progresión a la forma invasiva del 14-53% del carcinoma in situ en un periodo de 9 años desde el diagnóstico.

Históricamente se ha asociado a una baja incidencia de metástasis axilares que según la literatura representan del 2-22%(6)(7)(8), debido a ésta baja tasa de afectación axilar es por lo que la disección axilar no se indica de manera rutinaria(5).

Para la selección del tratamiento del Carcinoma ductal In situ, se ha recomendado la utilización del índice pronóstico de Van Nuys 2003, en el cual se establecen factores pronóstico para el manejo del carcinoma ductal in situ según 4 características del tumor:

- Tamaño tumoral
- Márgenes quirúrgicos
- Clasificación patológica (necrosis)
- Edad de la paciente

Se establece guía de manejo para el carcinoma ductal in situ según el puntaje otorgado (Tabla 1). Para los diferentes factores pronóstico presentes en el tumor (9):

- Puntaje de 4-6 pts.- sólo escisión quirúrgica
- Puntaje de 7-9 pts.- escisión más radioterapia
- Puntaje de 10-12 pts.- Mastectomía

Silverstein (9), demostró un beneficio del 15% en la sobrevida libre de recurrencia en los pacientes manejados con Radioterapia Adyuvante en pacientes con un puntaje de 7-9 pts, así como la recurrencia de hasta un 50% a 5 años en pacientes

con un puntaje 10-12 pts, aún a pesar del manejo adyuvante con radioterapia, por lo que concluyó el manejo con Mastectomía para éste grupo de pacientes. Mismo manejo que continúa vigente a nivel nacional e internacional.

A partir de un punto de vista “definicional”, la posibilidad de metástasis a cualquier sitio de un carcinoma in situ es imposible, aunque la posibilidad de que metástasis ganglionares en tumores in situ se ha demostrado en numerosos estudios desde Silverstein en el 2001 (10) hasta la fecha, con la necesidad de sobre-estadificar a las pacientes con las medidas terapéuticas que eso conlleva, así como cambios en sobrevida, tratamiento y pronóstico de las mismas.

Cuando la microinvasión no puede ser descartada por medio de una biopsia con aguja de corte en el carcinoma ductal in situ, la decisión de realizarse una biopsia de ganglio centinela debe de ser tomada en cuenta por parte del cirujano, ya que hasta en un 10% de los tumores T1mi pueden presentar metástasis ganglionares. En un carcinoma in situ, el papel de la biopsia de ganglio centinela sigue siendo incierto.

Cuando se cuenta el diagnóstico de CDIS por medio de una biopsia por aguja de corte, la infra-estimación puede ocurrir hasta en un 30% de los casos, debido a un error en el muestreo, en caso de encontrarse patrón invasivo se requiere de una nueva intervención para la valoración ganglionar axilar. Es por eso, que se recomienda la realización de biopsia de ganglio centinela, y así contar con el potencial de combinar la etapa ganglionar con el manejo quirúrgico con mínima morbilidad asociada (8).

Con respecto a la biopsia de ganglio centinela, se mantiene como estándar de manejo la denominada “doble técnica” descrita en varios artículos, pero validada en el estudio ALMANAC 1 (12), y se describe brevemente a continuación:

Se utiliza un componente radiofarmacéutico (corroborado con linfocentellografía) y colorante (azul patente) ambos de manera prequirúrgica.

Se utiliza tecnecio 99 (Tc99m), el cual se inyecta de manera peritumoral a dosis de 40MBq (un día antes de la cirugía) o de 20 MBq (el día de la cirugía). Posterior a la inyección (aprox 3 hrs) se obtienen imágenes por linfocentellografía y se marca el sitio de migración del radiotrazador. En el momento del acto quirúrgico, antes del inicio de la cirugía (5-15 min antes) y con el paciente bajo anestesia, se colocan 2 ml de azul patente de manera peritumoral.

Una vez iniciada la cirugía, se procede a la búsqueda de inicio del ganglio centinela, la cual se basa en el marcaje previo de las zonas de migración del radiotrazador así como en el conocimiento de la anatomía de la axila. Se consideran como ganglios centinela a aquellos que presentan la tinción azul y presentan cuentas radioactivas mayores a 10 veces las registradas en la fosa precubital tomadas por la sonda gamma.

La validación de la biopsia del ganglio centinela se ha reportado por un gran número de artículos, siendo el estudio ALMANAC 1 (12), uno de los principales, donde se encontró una tasa de identificación del ganglio centinela con la técnica

de azul patente del 86%, y con la técnica del radionúclido del 85.6%, y de hasta el 96% con la combinación de ambas. Aunado a la baja morbilidad del procedimiento reportada por el estudio ALMANAC 2 (13), en el cual se reportó asociado linfedema en un 7% (en el primer año), y parestesia del 8.7%, en comparación con la disección radical de axila (14% y 19% respectivamente)

El CDIS, representa aproximadamente el 20% de los carcinomas de la mama, y de éstos en un 5-13% se encontrará patrón microinvasivo. La microinvasión se define como la extensión de células malignas < 1mm más allá de la membrana basal, hacia el estroma adyacente. y aunque la microinvasión se puede observar en cualquier grado histológico, es más común en que se presente en CDIS de alto grado (11).

Se han establecido algunas recomendaciones para la realización de biopsia de ganglio centinela en pacientes con CDIS:

- Tumor con sospecha por imagen de invasión
- Extensa zona de calcificaciones (>5cm) sin tumor asociado
- En la realización de mastectomía (sin posibilidad de determinar afección ganglionar posterior)
- Componente intraductal extenso (>2 cm)
- Sospecha patológica de microinvasión “Smic”(en biopsia por aguja de corte)

De igual manera se han valorado características propias del tumor que podrían incrementar la posibilidad de presentar patrón microinvasivo en el reporte final de patología, entre las que se encuentran (16) (17):

- Masa palpable
- Enfermedad multicéntrica
- Alto grado nuclear
- Presencia de necrosis
- Uso de aguja de corte de menor calibre

Encontrando una tasa de sobre-estadificación hasta del 91% a cáncer invasor al contar con 4 características de alto riesgo antes mencionadas en la biopsia por aguja de corte.

De tal manera que el CDIS que presenta al menos una de las anteriores características, se ha asociado con un 12% de involucro del ganglio centinela (11), aunque en el 75% de los casos, se trata sólo de micro metástasis.

El valor de la biopsia de ganglio centinela en CDIS continúa siendo incierto. Diversos estudios han valorado la necesidad de realización de biopsia de ganglio centinela en CDIS:

Jukes P. Namm, MD , Jeffrey Mueller, Et al (2015), en su estudio “The utility of sentinel lymph node biopsy in patients with ductal carcinoma in situ suspicious for microinvasión on core biopsy” (11), realizado por la Universidad de Chicago durante un periodo de 14 años (2000-2014), se estudiaron 974 pacientes con



diagnóstico de CDIS, se sometieron a cirugía tanto conservadora como realización de mastectomía, en donde se realizó biopsia de ganglio centinela, posteriormente se identificaron 103 mujeres con carcinoma ductal infiltrante en el estudio patológico definitivo (72 Smic y 31Mic). De las cuales la biopsia de ganglio centinela (realizada al momento de la cirugía) resultó positiva a malignidad en el 6% de las Smic, y 10% de las mic. Con una tasa de macro metástasis del 1.9% para Smic y del 3.3% para mic. Como conclusiones en el estudio en cuestión, se refiere que un tercio de las pacientes con diagnóstico de CDIS se sobre-estadificaron a carcinoma infiltrante, se refiere como factor de riesgo el tamaño tumoral (>14mm) así como la etapificación inicial por biopsia por aguja de corte deficiente calibre menor a 14 G. De igual modo reportan, que de los pacientes que se corroboró por patología la presencia de CDIS puro, ninguno de ellos presentó metástasis al ganglio centinela.

Por su parte Mattia Intra, Paolo Veronessi, et al (2003) Estudiaron 223 pacientes en un periodo de 3 años (1998-2001), los pacientes con diagnóstico de CDIS las cuales fueron sometidas a biopsia de ganglio centinela; en éste estudio, se eliminaron del estudio a las pacientes con resultado patológico de microinvasión y sólo se estudió a las pacientes con diagnóstico de CDIS puro de las cuales encontraron metástasis ganglionar en el 3.1% de la muestra, las cuales fueron sometidas posteriormente a disección radical de axila, en su estudio "Axillary sentinel Lymph Node Biopsy in patients with pure ductal carcinoma in situ of the breast" (5). Se realizó cirugía conservadora en el 82.5% de los casos y mastectomía sólo en el 17.5% restante, a diferencia de otros estudios, el diagnóstico se realizó en su mayoría con biopsia de corte asistida por vacío (Mammotome®) y la resección quirúrgica de las lesiones palpables se llevó a cabo con la inyección guiada por imagen de radionúclido (ROLL). Cabe destacar que en éste trabajo de Veronessi, al encontrar el diagnóstico de CDIS con metástasis ganglionar, se buscó de manera extensiva el foco de microinvasión por parte de cortes adicionales a la muestra del tumor primario sin encontrar el foco de microinvasión. De manera adyuvante, se completó manejo con Radioterapia (50 Gy) en ciclo mamario completo, y aquellas con ganglio centinela positivo se les ofreció boost a axila con 10 Gy adicionales. A todas las pacientes se les ofreció quimioprolifaxis, pero a 6 de las 7 con metástasis ganglionares se les ofreció quimioterapia de manera adyuvante, posterior a la disección radical de axila. Las características de éstos tumores se reportan en la Tabla 2.

Otro estudio realizado por Rita Sakr, Martine Antoine, Et al (2008) denominado "Value of sentinel lymph node biopsy in breast ductal carcinoma in situ upstaged to invasive carcinoma" (6) en el cual se estudiaron en un período de 5 años, los expedientes clínicos de 80 pacientes con diagnóstico de CDIS o CDIS con componente microinvasor, se realizó el diagnóstico inicial con biopsia de corte asistida por vacío (Mammotome®), y se realizó doble técnica para la localización del ganglio centinela

De los 61 pacientes con diagnóstico inicial de CDIS estudiados, el 20% (12 pacientes) fue sobre-estadificado a CDIS con componente microinvasor (6

pacientes) o invasor (6 pacientes), y el 15% (9 pacientes) presentó metástasis a ganglios linfáticos axilares; de éstos 9 pacientes, en 4 pacientes se encontró componente invasor que justifique la afección ganglionar, pero en los 5 casos restantes no se corroboró este componente por lo que se determinaron como CDIS puro, en los que se encontró macro metástasis ganglionar en el 40%, todos los casos se trataron con la subsecuente realización de disección radical de axila. De igual manera, de los 19 pacientes que inicialmente presentaron diagnóstico de CDIS con componente microinvasor, sólo un paciente (5%), presentó tanto componente invasor como metástasis al ganglio centinela. Las características de los pacientes con presencia de metástasis ganglio centinela en CDIS puro se enumeran en la Tabla 3.

Un estudio más por Jensen C. C. Tan, David R. McCreedy, Et al (2006), en donde se reporta el estudio de manera retrospectiva de las características de 90 pacientes tratadas con mastectomía con y sin biopsia de ganglio centinela, en pacientes con CDIS del 2000 al 2005.

De éstas 90 mastectomías, en el 60% (54 pacientes) se les realizó biopsia de ganglio centinela de manera concomitante, y en el 40% restante sólo se realizó la mastectomía.

De las 54 pacientes con biopsia de ganglio centinela, 7 pacientes (14%) presentaron positivo a actividad metastásica.

Sólo 34 pacientes con diagnóstico de CDIS realizado por aguja de corte fueron sometidas a BGC, y de éstas el 13% presentaron metástasis ganglionar axilar.

Se reportaron en los resultados factores predictores para la positividad del ganglio centinela (Tablas 4 y 5), en los que destacaron en el análisis multivariado la multifocalidad, multicentricidad, comedonecrosis y el diagnóstico únicamente por aguja de corte; el estudio fue denominado "Role of sentinel lymph node biopsy in ductal carcinoma in situ, treated with mastectomy" (14)

Por parte de Wai Ka Hung, Marcus Ying, Et al (2010), en el artículo "The impact of sentinel node biopsy in patients with a core biopsy diagnosis of ductal carcinoma in situ" (8) en el cual se estudiaron de manera retrospectiva a 107 pacientes con diagnóstico de CDIS realizado con aguja de corte, a las mismas que sometieron a Biopsia de ganglio centinela simultánea al manejo quirúrgico en un período de 4 años; de éstas el 11.7% presentaron metástasis ganglionar axilar.

Al estudio de patología definitivo, se encontró componente invasor en 32 pacientes (29.9%),

El estudio del ganglio centinela fue satisfactorio en 103 de 107 pacientes estudiados (tasa de éxito del 96.3%), encontrándose positivo en 12 pacientes (11.7%).

75 pacientes presentaron diagnóstico patológico final de CDIS puro, pero de éstas el 4% presentaron metástasis al ganglio centinela.

Se reportaron factores predisponentes para la sobre-estadificación a Carcinoma Ductal con componente invasor (Tabla 6), destacando la masa asociada a calcificaciones, y el tumor palpable.

Klauber-DeMore (15), en su estudio Sentinel lymph node biopsy: is it indicated in patients with high-risk ductal carcinoma in situ, and ductal carcinoma in situ with microinvasion?, realizado de noviembre de 1997 a noviembre de 1999, donde estudió 76 pacientes con CDIS de alto riesgo (si había sospecha de micro invasión para el reporte patológico) final y 31 CDIS con microinvasión en la biopsia inicial. Se utilizó la doble técnica de mapeo linfático durante el manejo quirúrgico de la mama. Se encontró como resultado que de los pacientes con CDIS con sospecha de micro invasión (a los que denominó “de alto riesgo”) un 12% presentaron metástasis en el ganglio centinela y de los pacientes con CDIS con componente micro invasor previamente demostrado, se presentó metástasis ganglionar en un 10% de los casos.

Ante la evidencia de la posibilidad de las pacientes de presentar metástasis ganglionares axilares cuando presentan diagnóstico de carcinoma ductal in situ por aguja de corte, Tomasz Nowikiewicz et al (2014), presentan en su artículo “Clinical significance of Van Nuys prognostic index as a qualification criterion to sentinel lymph node biopsy in patients diagnosed with ductal carcinoma in situ” (2), un análisis en relación al puntaje del índice pronóstico de Van Nuys y la posibilidad de encontrar metástasis ganglionar en la biopsia de ganglio centinela.

Reporta en 111 casos de pacientes con CDIS, a los cuales se les realizó biopsia de ganglio centinela durante el procedimiento quirúrgico oncológico (cirugía conservadora o Mastectomía total) una frecuencia de metástasis ganglionares del 3.6%.

Al correlacionarlo con el índice pronóstico de Van Nuys (VNPI), toma como punto de corte tumores de alto grado (10pts VNPI), en los cuales, demuestra que tumores con un índice pronóstico de Van Nuys mayor a 10 pts. presentan un 6.7% de metástasis ganglionares, mientras que por debajo de 10 pts. (VNPI) presentaron una frecuencia de 3.4% de metástasis ganglionares.

De igual manera, encontró una relación entre las metástasis ganglionares axilares en la biopsia de ganglio centinela y el estado hormonal de la paciente (menopausia); al presentarse una frecuencia de 8.1% en pacientes que continúan menstruantes contra un 1.4% en pacientes menopáusicas.

Encuentra además una serie de factores de riesgo para presentar enfermedad metastásica ganglionar como lo son:

- Cáncer contralateral sincrónico o metacrónico (6.3%) vs cáncer unilateral (3.2%)
- Tumor multifocal (5.0%) vs unifocal (2.0%)
- Micro calcificaciones asociadas a la lesión (4.3%) vs no micro calcificaciones asociadas (2.4%)

Los resultados se concentran en la Tabla 6.

## JUSTIFICACIÓN

El carcinoma ductal in situ, corresponde hasta el 30% de las neoplasias de la mama diagnosticadas a nivel internacional, en México, se reporta una incidencia del 4.4% y sigue en aumento gracias a los métodos de detección oportuna.

La sobre-estadificación del cáncer ductal in situ posterior al reporte de patología se ha estimado hasta en un 22% de los casos, ya sea por micro invasión o por compromiso ganglionar. Lo que repercute en el manejo terapéutico, sobrevida y pronóstico de las pacientes.

El presente estudio, se lleva a cabo para conocer la frecuencia (en porcentaje) de la positividad del ganglio centinela en pacientes con CDIS operadas en nuestro centro oncológico.

De ésta manera, conocer la frecuencia con que el servicio ha ameritado incrementar procesos y recursos por ésta causa; de igual modo, buscar una estrategia de acuerdo a características de la biopsia por aguja de corte que sugieran posible afección ganglionar.

## PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La biopsia de ganglio centinela juega un papel cada vez más relevante en el manejo del carcinoma ductal in situ, representa una herramienta de detección de enfermedad metastásica oculta ante la determinación de invasión en el reporte de patología final. Lo que representa una correcta etapificación de la lesión, sin la necesidad de someter a nuestro paciente a una nueva intervención quirúrgica.

La sobre-estadificación de los carcinomas in situ de la mama, conllevan diferente manejo oncológico, sobrevida y pronóstico.

La necesidad de conocer factores asociados a microinvación deberían de ser conocidos antes del manejo quirúrgico de la mama.

La biopsia de ganglio centinela en carcinoma ductal in situ de la mama ha buscado determinar de manera precisa la presencia o ausencia de actividad tumoral ganglionar, el presente estudio busca conocer el porcentaje de pacientes que presentan ganglio centinela positivo y que, por ende, requerirán de más manejo y/o procesos para su adecuado control de la enfermedad.

## OBJETIVO

Conocer el porcentaje del ganglio centinela positivo en carcinoma ductal in situ en el servicio de tumores de mama del Hospital de Oncología del Centro Médico Nacional Siglo XXI

## OBJETIVOS SECUNDARIOS

- Conocer las características clínicas de las pacientes que presentan ganglio centinela positivo con diagnóstico de CDIS por medio del historial clínico y estudios de imagen.
- Conocer las características patológicas de los tumores que presentan ganglio centinela positivo con diagnóstico de CDIS por medio del reporte histopatológico.
- Conocer la frecuencia de los factores pronóstico establecidos para micro invasión, en los pacientes con ganglio centinela positivo y reporte de carcinoma ductal in situ en el reporte final de histopatología.
- Conocer la frecuencia de los factores pronóstico establecidos para micro invasión, en pacientes con reporte final de micro invasión o invasión en el reporte final de histopatología.

## HIPOTESIS

Al tratarse de un estudio transversal descriptivo no se requiere una hipótesis.

## MATERIAL Y MÉTODOS

### MATERIAL

**Diseño de Estudio:** Observacional, Transversal, retrospectivo

**Sitio de Estudio:** El estudio se realizará en el servicio de Tumores de mama del Hospital de Oncología del Centro Médico Nacional Siglo XXI

**Periodo de estudio:** de enero 2010 a marzo del 2017.

**Universo de estudio:** Pacientes con diagnóstico de Carcinoma ductal in situ de la mama, los cuales se sometieron a manejo quirúrgico (cirugía conservadora o mastectomía) y a los cuales se les realizo biopsia de ganglio centinela en el mismo procedimiento quirúrgico. Mismos que cumplieron con los criterios de inclusión.

**Tipo de investigación:** Clínica

## CRITERIOS DE SELECCIÓN

Criterios de Inclusión:

- 1.- Pacientes derechohabientes del IMSS.
- 2.- Pacientes masculinos o femeninos
- 3.- Que tengan diagnóstico de Carcinoma ductal in situ de la mama, los cuales se sometieron a manejo quirúrgico (cirugía conservadora o mastectomía) y a los cuales se les realizó biopsia de ganglio centinela en el mismo procedimiento quirúrgico, sin importar resultado final de reporte de histopatología (in situ vs invasor).
- 4.- De presentarse pacientes con datos incompletos en el expediente clínico, se anexarán para fines estadísticos, con agregado aclaratorio de las variables faltantes.

Criterios de no inclusión:

- 1.- Pacientes que no cumplan con criterios de inclusión

Criterios de Eliminación:

- 1.- Pacientes que deseen abandonar el estudio.

## MÉTODOS

Se revisará, de manera retrospectiva, el expediente clínico de las pacientes con diagnóstico inicial de Carcinoma Ductal in situ, mismo diagnóstico que debió de haberse realizado por biopsia (insicional, aguja de corte, exsicional), se recabará el resultado de la biopsia de corte, mismos que se plasmarán en la hoja de recolección de datos, como información inicial (Índice de Van Nuys).

Una vez con diagnóstico de cáncer de mama ductal in situ, las pacientes fueron sometidas a cirugía (mastectomía, conservadora), se estudiaron las características patológicas del tumor en estudio, buscando en el resultado definitivo histopatológico la presencia de “la totalidad del tumor”, así como los factores presentes del tumor, que pudieron desencadenar la presencia, o no, de positividad para metástasis de ganglio centinela.

Las pacientes que presentaron ganglio centinela positivo, pudieron ser sometidas a disección radical de axila en búsqueda de mayor número de ganglios positivos, por lo que se estudiará la relación presentada.

**Técnica de Muestreo:** no probabilística de casos consecutivos

**Cálculo del tamaño de la muestra:**

Debido a el diseño del presente estudio, no es posible determinar el tamaño de muestra, se tomará un número de casos consecutivos para nuestro estudio.

## CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

	MARZO – ABRIL 2017	MAYO 2017	MAYO JUNIO 2017	JULIO 2017	AGOSTO 2017	SEPTIEMBRE 2017
DISEÑO DEL PROTOCOLO DE INVESTIGACIÓN	X					
PRESENTACIÓN DEL PROTOCOLO AL COMITÉ LOCAL DE INVESTIGACIÓN		X				
PRESENTACIÓN DEL PROTOCOLO EN EL SEMINARIO DE INVESTIGACIÓN				X		
RECOLECCIÓN DE DATOS					X	
ANÁLISIS DE INFORMACIÓN ESTADÍSTICA					X	
ANÁLISIS DE LOS RESULTADOS					X	
REDACCIÓN FINAL DE MANUSCRITO						X



## DEFINICIÓN DE LAS VARIABLES Y ESCALAS DE MEDICIÓN

Variable	Definición conceptual	Definición operacional	Tipo de variable	Unidades
<b>Edad</b>	Tiempo transcurrido desde el nacimiento de un ser humano	Se valorará en años cumplidos	Cuantitativa	Años
<b>Sexo</b>	Características anatómicas de un ser vivo desde el nacimiento que lo diferencian entre macho y hembra	Masculino y femenino	Nominal	Masculino Femenino
<b>Menopausia</b>	Cesación de la ovulación en la mujer y fin de la menstruación	Premenopáusica Postmenopáusica	Dicotómica	Premenopáusica Postmenopáusica
<b>Tamaño del tumor</b>	Dimensión del tumor, medido en el reporte histopatológico	Dimensión total en eje mayor del tumor tomado del reporte de histopatología	Cuantitativa	Centímetros
<b>Margen quirúrgico</b>	Límite de la pieza quirúrgica patológica libre de tumor, tomado del reporte de histopatología	Dimensión total entre el límite del tumor y el límite de sección quirúrgica	Cuantitativa	Centímetros
<b>Necrosis</b>	Presencia de tejido desvitalizado	Presencia o ausencia de tejido desvitalizado dentro del tumor, tomado del reporte de histopatología	Dicotómica	Presente, Ausente
<b>Variante Histológica</b>	Tipo de diferenciación de un tejido, principal componente del tejido neoplásico	Componente principal del tumor, tejido que da origen a las células tumorales	Nóminal	Ductal, Lobulillar, otro
<b>Cáncer Multifocal</b>	Múltiples tumores en un mismo cuadrante de la mama o con separación menor de 4 cm entre ellos	Presencia de uno o más focos micro o macroscópicos de tumor	Dicotómica	Sí, No
<b>Cáncer Bilateral</b>	Presencia de cáncer en ambas mamas	Presencia de cáncer en ambas mamas	Dicotómica	Sí, No
<b>Cáncer Bilateral Metacrónico</b>	Presencia de cáncer en ambas mamas con un tiempo de presentación mayor a un año entre cada uno de ellos	Cáncer de mama bilateral, con período de presentación diferente entre ellos	Dicotómica	Sí, No
<b>Cáncer Bilateral Sincrónico</b>	Presencia de cáncer en ambas mamas de manera simultánea o con un tiempo de presentación menor de 1 año entre ellos	Cáncer de mama bilateral, con presentación simultánea entre ellos	Dicotómica	Sí, No

<b>Cirugía Conservadora</b>	Cirugía con resección del tumor preservadora del órgano o función del mismo	Lumpectomía, Cuadrantectomía	Dicotómica	Sí, No
<b>Mastectomía Total</b>	Resección quirúrgica completa de la mama	Resección quirúrgica completa de la mama afectada por tumor	Dicotómica	Sí, No
<b>Técnica de detección del ganglio centinela</b>	Técnica utilizada para la resección por mínima invasión del primer ganglio relevo.	Técnica utilizada para la resección por mínima invasión del primer ganglio relevo.	Nominal	Azul patente, Radionúclido, doble técnica
<b>Dissección Radical de axila</b>	Dissección sistematizada de tejido ganglionar axilar de los niveles I y II de Berg	Dissección sistematizada de tejido ganglionar axilar de los niveles I y II de Berg	Dicotómica	Sí, No
<b>Micrometástasis</b>	Presencia metástasis mayores a 0.2mm o más de 200 células, pero menores a 2 mm	Presencia en tejido ganglionar de metástasis mayores a 0.2mm o más de 200 células, pero menores a 2 mm.	Dicotómica	Sí, No
<b>Macrometástasis</b>	Presencia de metástasis mayores a 2 mm	Presencia en tejido ganglionar de metástasis mayores a 2 mm	Dicotómica	Sí, No
<b>Componente intraductal extenso</b>	Presencia de carcinoma intraductal mayor de 20 mm, sin presentar ruptura de la membrana basal	Carcinoma ductal in situ mayor a 20 mm, en su eje mayor	Dicotómica	Sí, No
<b>Microcalcificaciones</b>	Presencia de imágenes radiolúcidas en la mastografía, asociada a cambios en la densidad mamaria que sugieren cambios en el tejido.	Calcificaciones de características de malignidad, asociadas al tumor	Dicotómica	Sí, No
<b>Sospecha de microinvasión Smic</b>	Imposibilidad para determinar la integridad de la membrana basal en la totalidad de la biopsia, por artefacto en el manejo de la misma	Posibilidad de irrupción de la membrana basal	Dicotómica	Sí, No

## ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Análisis descriptivo: Para las variables cuantitativas se utilizó la media como medida de tendencia central y la desviación estándar como medida de dispersión, lo anterior por cumplir con los supuestos de normalidad, para las variables cualitativas se utilizaron frecuencias absolutas y frecuencias relativas.

De manera secundaria se correlacionará la presencia de factores pronóstico así como el puntaje del Índice pronóstico de Van Nuys para la presencia de metástasis en la biopsia de ganglio centinela, para determinar importancia de dichos factores en la muestra obtenida por la biopsia de corte.

La correlación del valor del índice pronóstico de Van Nuys con la presencia de ganglio centinela positivo se estudiará con prueba de Spearman.

La prueba de Mann-Whitney se utilizará para el análisis estadístico de las diferentes variables escogidas que influyen como factor pronóstico para la presencia de metástasis ganglionares (edad, menopausia, cáncer bilateral, multifocalidad)

La diferencia estadísticamente significativa entre los grupos estudiados, se representará por un nivel de significancia menor a 0.05 ( $p=0.05$ )

## FACTIBILIDAD

### Recursos Humanos

Tesista médico residente de tercer año de Ginecología Oncológica

Tutor médico de base e investigador responsable adscrito al servicio de Tumores de Mama.

Residentes y médicos adscritos al servicio de Tumores de mama del Hospital de Oncología del Centro Médico Nacional Siglo XXI

### Recursos Materiales

Hojas blancas, bolígrafos, computadora, impresora software SPSS (Statistical Package for the Social Sciences v.22) y formato de recolección de datos y consentimiento informado

### Recursos Financieros

Dado que es un estudio observacional, no se requieren. El médico residente aportó los recursos materiales sin requerir de apoyo financiero.

## RESULTADOS

Se estudiaron los registros clínicos del servicio de tumores de mama, así como de jefatura de quirófano, buscando pacientes con diagnóstico de carcinoma in situ de la mama que hubiesen sido sometidas a manejo quirúrgico en un periodo de tiempo de 7 años (2010-2017), encontrándose un total de 96 pacientes concordantes.

De estas 96 pacientes, sólo 74 pacientes contaron con expediente (físico, electrónico o ambos) con datos completos para su estudio. De éstas 74 pacientes, sólo 59 de ellas contaron con diagnóstico inicial de Carcinoma Ductal in situ de la mama por biopsia y reporte de patología confirmatorios.

Las características de los 59 pacientes, se presentan en la tabla 8 adjunta, donde sobresalen resultados como un promedio de edad de 56 años, con 36 pacientes con menopausia clínica y 7 pacientes con cáncer bilateral de mama, 4 de ellas sincrónico.

Se realizaron 19 cirugías conservadoras de mama, por 47 mastectomías, de ellas en el 10% (6 pacientes) no se realizó biopsia de ganglio centinela, aunque se reportó como tal en el reporte de cirugía realizada por el registro de quirófano.

Con respecto al tumor, se encontró un promedio de 1.87 cm en su eje mayor en el reporte definitivo de patología, así como un predominio en el grado intermedio de diferenciación (24/59 pacientes), siendo el menos frecuente el bien diferenciado con apenas 10/59 pacientes; la necrosis dentro del tumor en el reporte definitivo del tumor, se encontró en 30/59 pacientes (50.8%), con un promedio de puntaje de índice pronóstico de Van Nuys de 6.36 pts.

La técnica de ganglio centinela llevada a cabo en el 90% de las pacientes, se llevó a cabo por medio de azul de metileno (39 ptes), doble técnica (12 ptes) y únicamente radionúclido en 2 pacientes, encontrándose un total de 107 ganglios centinelas, y de ellos 8 positivos (7.47%) en siete pacientes.

De las 59 pacientes, sólo a 5 pacientes se les realizó disección radical de axila (8.47%), ninguna de ellas con ganglio centinela positivo positivos.

Se presentaron 7 pacientes con ganglios centinela positivo, las cuales se detallan en la tabla 9, con un promedio de edad mayor (59 años) en comparación con la totalidad de la población estudiada, con un índice pronóstico de Van Nuys de 6.7 puntos en promedio y un tamaño tumoral promedio de 2.05 cm, ligeramente incrementado en comparación a la totalidad de la población, 57% (4 pacientes) presentaron un grado de diferenciación alto, y 14% (1/7) márgenes quirúrgicos positivos, así como un 57% presentaba necrosis con grado 2 y 3 de diferenciación. Con una totalidad de 17 ganglios centinelas recabados, de ellos 8 positivos y 11 negativos.

De los 7 pacientes con ganglio centinela positivo, sólo 3 de ellos presentaron ganglio centinela positivo con diagnóstico de Carcinoma Ductal In Situ en el reporte final de

patología. El resto presentó diagnóstico de microinvasor (3 pacientes) e invasor (1 paciente), por lo que se descartaron como CDIS + ganglio centinela positivo.

En el 22% de los pacientes estudiados, con diagnóstico inicial por biopsia de carcinoma ductal in situ, se presentaron datos de invasión (11.86%) o microinvasión (10.14%) en 7 y 6 pacientes respectivamente, mismos que se detallan en la tabla 10 del presente estudio.

Pacientes que presentaron características clínicas compatibles como factores pronósticos de invasión antes enumerados en el marco teórico. En 6 de ellos (46.15%), se reportó un tamaño tumoral mayor a 20 mm (componente intraductal extenso), y en 61.5% (8 pacientes) se reportaron micro calcificaciones asociadas al tumor, aunque no se detallan las características y la extensión de las mismas. En 6 pacientes (46.15%) se presentó alto grado de diferenciación y sólo en el 7.6% (1 paciente) se reportó multifocalidad del mismo.

No se reportaron por parte de patología sospechas de microinvasión (Smic) en el reporte de las biopsias, las cuales, se reporta que el 84% de ellas (50 pacientes) se realizaron por aguja de corte, sin especificar el calibre de las mismas.

## CONCLUSIONES

Se ha reportado en la literatura una frecuencia que varía entre el 4 y hasta el 22 por ciento de metástasis ganglionar en pacientes con diagnóstico de carcinoma ductal in situ, aunque los estudios más grandes y más elaborados marcan una frecuencia del 6 al 11%. En el presente estudio, se encontraron sólo 3 pacientes con diagnóstico final de carcinoma ductal in situ con ganglio centinela positivo, representando el 5.08% de la totalidad de los casos estudiados.

Así como un 22% de pacientes sobre estadificados posterior al manejo quirúrgico por datos de invasión o microinvasión en nuestro estudio. Estos valores se encuentran dentro de las referencias mundiales antes presentadas que varían entre el 20 al 29.9%

Factores clínicos predictores de invasión se encontraron presentes en nuestro estudio, con una consistencia con los reportados en la literatura, como lo son el componente intraductal extenso (46.15%), micro calcificaciones asociadas (61.5%), alto grado de diferenciación (46.15%) y multifocalidad (7.6%) de las pacientes estudiadas.

## DISCUSIÓN

La presentación nada despreciable de un 22% de sobre estadificación de las pacientes con Carcinoma In Situ de la mama, ameritan la posibilidad de la extensión en el manejo de las mismas, con una posible segunda reintervención para determinar la afección ganglionar, o en caso de decidir omitir ésta última, la necesidad de incluir radioterapia al manejo oncológico, incrementado la morbilidad al paciente, así como los costos de tratamiento y días de estancia intrahospitalaria y el empobrecimiento del pronóstico oncológico, por mencionar a algunos, es por eso que diversos estudios a nivel internacional han buscado

factores predictivos de invasión o microinvasión, que nos ayuden a prepararnos ante el manejo de tumores que presenten ciertas características. Éstos factores, han sido consistentes en la gran mayoría de los artículos, aunque con valores variables de presentación, es por eso que nuestro estudio, busca la frecuencia de éstos en nuestra población.

Con conocimiento que nuestra población oncológica presenta el diagnóstico de CDIS por biopsia con aguja de corte en un 84%, deberán de ser buscados de manera intencionada los diferentes factores predictivos de invasión como lo son el componente intraductal extenso, las calcificaciones asociadas, el alto grado de diferenciación y la multifocalidad; tratando de evitar así la necesidad de extensión en el tratamiento posterior.

Con una frecuencia de sobre estadificación del 22% y un porcentaje de ganglio centinela positivo en CDIS del 5.08%, mismos que se encuentran acorde a lo reportado en la literatura, nos habla de un manejo óptimo de la enfermedad por nuestro centro oncológico. Manejo que deberá de continuar con el mismo esfuerzo y búsqueda intencionada de evitar caer en sesgos al momento del diagnóstico y tratamiento de una enfermedad cada vez más frecuente en la población que manejamos.

Un área de oportunidad se presenta al buscar mejorar el registro de los diferentes diagnósticos y procedimientos realizados en el servicio, ya que la información disponible se encuentra dispersa y con poco orden, por lo que al contar con una base de datos con la cual partir, buscaremos mejorar éste registro.

ANEXOS  
HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

HOJA DE RECOLECCION DE DATOS

		NÚMERO DE MUESTRA	
IDENTIFICACION DEL PACIENTE			
	NSS:		

EDAD		MENOPÁUSIA	SI	NO
------	--	------------	----	----

<b>ÍNDICE PRONÓSTICO VAN NUYS</b>		TOTAL PTS
TAMAÑO (CM)	MÁRGENES (CM)	NECROSIS

VARIANTE HISTOLÓGICA	

MULTIFOCAL	SI	NO
CA BILATERAL	SI	NO

METACRONICO	SINCRÓNICO
-------------	------------

TIPO DE BIOPSIA DE DIAGNÓSTICO		
INCISIONAL	EXCISIONAL	AGUJA DE CORTE

FECHA DE CIRUGÍA		TIPO DE CIRUGÍA	CC	MT
------------------	--	-----------------	----	----

TÉCNICA BGC	AZUL PATENTE	RADIONUCLIDO	DOBLE TÉCNICA
-------------	--------------	--------------	---------------

GANGLIO CENTINELA			
# GANGLIOS OBTENIDOS EN BGC			
# GANGLIOS NEGATIVOS A METÁSTASIS EN BGC			
# GANGLIOS POSITIVOS A METÁSTASIS EN BGC		MICROMETS	MACROMETS

DISECCION RADICAL DE AXILA POSTERIOR A BGC+	
# GANGLIOS OBTENIDOS EN DRA	
# GANGLIOS NEGATIVOS A METÁSTASIS EN DRA	
# GANGLIOS POSITIVOS A METÁSTASIS EN DRA	

CALCIFICACIONES ASOCIADAS EN MG	
MICROCALCIFICACIONES	
CALCIFICACIONES GRUESAS	

## TABLAS

**TABLA 1**  
Índice pronóstico de USC/Van Nuys

<b>Score</b>	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>
<b>Size (mm)</b>	$\leq 15$	16-40	$\leq 41$
<b>Margin width (mm)</b>	$\leq 10$	1-9	$< 1$
<b>Pathologic classification</b>	Nonhigh grade without necrosis (nuclear grades 1 or 2)	Nonhigh grade with necrosis (nuclear grades 1 or 2)	High grade with or without necrosis (nuclear grades 3)
<b>Age (yr)</b>	$>60$	40-60	$< 40$

Tomado de "The University of Southern California/Van Nuys prognostic index for ductal carcinoma in situ of the breast Melvin J. Silverstein, M.D"



TABLA 2

Características de los 7 pacientes con diagnóstico de CDIS puro con reporte patológico de metástasis en ganglio centinela.

Table 2.- Characteristic of the 7 patient with DCIS whose SLN eas positive for metastases										
Patien No	Age , y	Tumorr size, mm	Histotype	grade	Positive hormonal receptor, %		Ki67 , %	Her 2	SLN % for mets/total SLN	SLN
					estrogen	progesterone				
1∞	63	16	Comedo and cribiform	3	0	0	NA	NA	2/2	pN1bi
2∞⊗⊕ ♣	67	35	Solid and comedo	3	80	70	15	+++	1/1	pN1a
3∞∩	38	20	Comedo	3	0	0	32	NA	1/1	pN1a
4∞⊕	36	55	Cribiform and papillary	1	95	95	7	Negative	1/4	pN1a
5	46	38	Cribiform and papillary	2	40	80	26	Negative	1/2	pN1a
6∞∩	49	10	Cribiform and papillary	1	80	80	10	Negative	1/1	pN1bi
7⊕	47	6	Solid	2	90	40	8	Negative	1/5	pN1a

∞ Multicentric disease

⊗ Dislocation of epithelial cells en the stroma

⊕ these patients underwent previous biopsy wuth vaccum-assisted biopsy device (Mammotome)

♣ these patients underwent previous surgery (1997) at yhe European Institute of Oncology, Milan, italy

∩ these patients underwent previous surgery at another institution

Tomado de “Axillary sentinel Lymph Node Biopsy in patients with pure ductal carcinoma in situ of the breast” (5).

**TABLA 3**

Estatus de los 10 pacientes que presentaron metástasis en el ganglio centinela

<b>Patient N°</b>	<b>Initial histology</b>	<b>Final histology</b>	<b>Size of DCIS (mm)</b>	<b>Type of Breast surgery</b>	<b>Type of positive SLN</b>	<b>HES</b>	<b>IHC</b>	<b>CALND</b>
1	DCIS	DCIS	55	Mastectomy	Macrometastase	+	+	+
2	DCIS	DCIS	40	Mastectomy	Isolated cells	-	+	-
3	DCIS	DCIS	40	Mastectomy	Isolated cells	-	+	-
4	DCIS	DCIS	33	Mastectomy	Macrometastase	+	+	-
5	DCIS	DCIS	40	Mastectomy	Isolated cells	-	+	-
6*	DCIS	DCISM	12	Lumpectomy	Micrometastase	-	+	+
7*	DCIS	DCISM	40	Mastectomy	Micrometastase	-	+	-
8*	DCIS	IDC	60	Mastectomy	Macrometastase	+	+	+
9*	DCIS	IDC	40	Mastectomy	Macrometastase	+	+	+
10*	DCISM	IDC	32	Mastectomy	Macrometastase	+	+	+

Tomado de "Value of sentinel lymph node biopsy in breast ductal carcinoma in situ upstaged to invasive carcinoma" (6)

**TABLA 4**

**Predictores de positividad en el ganglio centinela**

Characteristic	SLN		p Value
	Positive	Negative	
Total Number	7	47	
Age	47.3	53.6	.13
Total with invasión	3	19	1.00
Average DCIS size (cm)	8	6	0.24
Nuclear grade (n)			
0	0	0	1.00
1	0	0	
2	1	10	
3	6	37	
Multifocal	3 (43%)	12 (26%)	0.38
Multicentric	2 (29%)	5 (11%)	0.22
Solid	6 (86%)	38 (81%)	1.00
Cribiform	5 (71%)	37 (79%)	1.00
Papillary	1 (14%)	6 (13%)	1.00
Micropapillary	4 (57%)	16 (34%)	0.40
Lobular cancerization	2 (29%)	18 (38%)	0.70
Calcification	3 (43%)	23 (49%)	1.00
Microcalcification	2 (29%)	18 (38%)	1.00
Comedonecrosis	6 (86%)	34 (72%)	0.66
Excisional biopsy	2 (29%)	18 (38%)	0.70
Core biopsy only	5 (71%)	29 (62%)	0.70
Palpable lesion	1 (14%)	10 (21%)	1.00

**TABLA 5**

**Análisis multivariado de predictores de invasión**

Characteristic	Total	Invasión	Odds Ratio	95% CI
Multifocal	28	14 (50%)	2.9	0.5-16.8
Multicentric	10	7 (70%)	2.6	0.8- 9.0
Comedonecrosis	65	27 (42%)	4.6	1.6-13.3
Diagnosis by core biopsy only	44	23 (52%)	4.8	1.1-21.0

Tomados de “Role of sentinel lymph node biopsy in ductal carcinoma in situ, treated with mastectomy” (14)

**TABLA 6**

Factores pre quirúrgicos para predecir la sobre-estadificación a cáncer invasor de la mama

	Upstaging to invasive cancer (%)	p value (Fisher exact test)
<b>Palpable mass</b>		
Palpable	16 / 33 (48.5%)	0.0067
Not palpable	16 / 74 (21.6%)	
<b>Lesion on radiology</b>		
Radiological mass lesion	19 / 41 (46.3%)	0.0047
Pure microcalcification	13/66 (19.7%)	
<b>DCIS grade</b>		
High	14/43 (32.6%)	0.5058
Low or intermediate	15/69 (25.0%)	
<b>DCIS ER status</b>		
ER negative	13/32 (40.6%)	0.1032
ER positive	17/71 (23.9%)	
<b>Extent of surgery</b>		
Mastectomy	25/82 (30.5%)	1.0000
Breast-conserving surgery	7/25 (28%)	

Tomado de “The impact of sentinel node biopsy in patients with a core biopsy diagnosis of ductal carcinoma in situ” (8).

**TABLA 7**

Pacientes con CDIS – influencia de factores clínicos escogidos para la presencia de lesiones metastásicas en la biopsia de ganglio centinela

	Ductal Cancer In situ total (n)	Ductal cancer in situ – metástasis in sentinel node n (%)	P value
<b>Menopausal status</b>			
Before menopause	37	3 (8,1%)	0.073
After menopause	74	1 (1.4%)	
<b>Patients age</b>			
< 40 years	5	0 (0%)	0.432
40-60 years	82	4 (4.9%)	
> 60 years	24	0 (0%)	
<b>Presence of cancer of the second breast</b>			
Yes	16	1 (6.3%)	0.541
no	95	3 (3.2%)	
<b>Multifocal carácter of a tumor</b>			
Yes	60	3 (5%)	0.394
no	51	1 (2%)	
<b>Tumor palpability</b>			
Yes	37	0 (0%)	0.152
No	74	4 (5.4%)	
<b>Suspicious microcalcifications</b>			
Yes	69	3 (4.3%)	0.591
No	42	1 (2.4%)	
<b>Malignancy grade G:</b>			
3	43	1 (2.3%)	0.698
1 or 2	62	3 (4.8%)	
bd	6	0 (0%)	
<b>Presence of comedo component</b>			
Yes	43	1 (2.3%)	0.567
no	68	3 (4.4%)	
<b>Type of surgery treatment</b>			
Mastectomy	77	3 (3.9%)	0.804
Quadrantectomy	34	1 (2.9%)	

Tomado de Clinical significance of Van Nuys prognostic index as a qualification criterion to sentinel lymph node biopsy in patients diagnosed with ductal carcinoma in situ; Tomasz Nowikiewicz, Et al. (2)

TABLA 8

Características de la población con diagnóstico de CDIS en el presente estudio.

Edad promedio en años	56 años (26-86)
Pacientes en Menopausia clínica	36
<b>Tumor</b>	
Tamaño promedio en cm	1.87 (0.1-7)
<b>Márgenes</b>	
Libres	45
< 3 mm	12
<b>Necrosis</b>	30
<b>Grado de Diferenciación *</b>	
1	10
2	24
3	23
<b>Multifocalidad (pacientes)</b>	7
<b>Índice pronóstico de Van Nuys</b>	
Promedio / rango	6.36 / 4-10
<b>Bilateralidad (pacientes)</b>	
Metacrónico	3
Sincrónico	4
<b>Manejo Quirúrgico</b>	
Cirugía Conservadora	19
Mastectomía	40
<b>Ganglio Centinela (técnica) **</b>	
Azul patente	39
Doble Técnica	12
Radio Núclido	2
# ganglios obtenidos	107
# ganglios negativos	99
# ganglios positivos	8
<b>Dissección Radical Axila</b>	
# pacientes con DRA	5
#ganglios obtenidos	92
# ganglios negativos	92
# ganglios positivos	0
<b>Invasión en RHP</b>	
Microinvasión	6
Invasión	7
<b>Ganglio Centinela positivo a metástasis</b>	
<i>CDIS puro</i>	3
<i>CDIS + componente microinvasor</i>	3
<i>CDIS + componente invasor</i>	1

\* 2 pacientes sin reporte de grado histológico en expediente clínico

\*\* 6 pacientes sin técnica de ganglio centinela

TABLA 9

Características de la población con ganglio centinela positivo en el presente estudio.

Edad promedio en años	59 años (45-86)
Pacientes en Menopausia clínica	4
<b>Tumor</b>	
Tamaño promedio en cm	2.05 (1-3.3)
<b>Márgenes</b>	
Libres	6
< 3 mm	1
<b>Necrosis</b>	4
<b>Grado de Diferenciación</b>	
1	0
2	3
3	4
<b>Multifocalidad (pacientes)</b>	1
<b>Índice pronóstico de Van Nuys</b>	
Promedio / rango	6.7 / (5-9)
<b>Bilateralidad (pacientes)</b>	
Metacrónico	1
Sincrónico	1
<b>Manejo Quirúrgico</b>	
Cirugía Conservadora	2
Mastectomía	5
<b>Ganglio Centinela (técnica)</b>	
Azul patente	6
Doble Técnica	1
Radio Núclido	0
# ganglios obtenidos	17
# ganglios negativos	9
# ganglios positivos	8
<b>Disección Radical Axila *</b>	
# pacientes con DRA	0
#ganglios obtenidos	NA
# ganglios negativos	NA
# ganglios positivos	NA
<b>Invasión en RHP</b>	
Microinvasión	3
Invasión	1

- No se realizó DRA reportada en ninguna paciente

TABLA 10

Características de la población con resultado de invasión en reporte de patología definitivo.

Edad promedio en años	53 años (26-84)
Pacientes en Menopausia clínica	7
<b>Tumor</b>	
Tamaño promedio en cm	1.76 (0.4-3)
<b>Márgenes</b>	
Libres	10
< 3 mm	3
<b>Necrosis</b>	6
<b>Grado de Diferenciación</b>	
1	0
2	7
3	6
<b>Multifocalidad (pacientes)</b>	1
<b>Índice pronóstico de Van Nuys</b>	
Promedio / rango	6.15 / (4-9)
<b>Bilateralidad (pacientes)</b>	1
Metacrónico	0
Sincrónico	1
<b>Manejo Quirúrgico</b>	
Cirugía Conservadora	4
Mastectomía	9
<b>Ganglio Centinela (técnica)</b>	
Azul patente	8
Doble Técnica	5
Radio Núclido	0
# ganglios obtenidos	21
# ganglios negativos	17
# ganglios positivos	4
<b>Dissección Radical Axila *</b>	
# pacientes con DRA	0
#ganglios obtenidos	NA
# ganglios negativos	NA
# ganglios positivos	NA
<b>Invasión en RHP</b>	
Microinvasión	6
Invasión	7
<b>Microcalcificaciones asociadas **</b>	8

\* No se realizó DRA reportada en ninguna paciente

\*\* No se detalla la extensión de las microcalcificaciones



## BIBLIOGRAFIA

1. Dr Juan Enrique Bargalló Rocha, Dra Aura Erazo Valle Dr Jesús Cárdenas; «Consenso mexicano sobre diagnóstico y tratamiento del cáncer mamario.» (Elsevier) 2015. 6a revision; pag 6-117
2. Magdalena Wisniewska Tomasz Nowikiewicz.«Clinical significance of Van Nuys prognostic index as a qualification criterion to sentinel lymph node biopsy in patients diagnosed with ductal carcinoma in situ.» *Polski Przegląd Chirurgiczny*. 2014; 86,10, pag 479-485.
3. S. Stemme L. Zetterlund. «Incidence of and risk factors for sentinel lymph node metastasis in patients with a postoperative diagnosis of ductal carcinoma in situ.» *British Journal Of Medicine*. Wiley. 2014. pag 346-389
4. Jesús Garduño-Raya, Bautista-Piña, Trejo-Martínez, Maffuz-Aziz, Rodríguez-Cuevas. Ruvalcaba-Limón. «[Sentinel lymph node metastasis in patients with ductal breast carcinoma in situ].» *Cirugía y Cirujanos*. 2014; 82: 129-141.
5. MD Mattia Intra, MD Paolo Veronesi y Giovanni Mazzarol.«Axillary sentinel lymph node biopsy in patients with pure ductal carcinoma in situ of the breast.» *Archives of Surgery Journal*. 2003. 138 : 309 -313.
6. Rita Sakr MD, Martine Antoine, MD, Emmanuel Barranger, M.D,\*Gil Dubernard, MD,\* Christine Salem «Value of Sentinel Lymph Node Biopsy in Breast DuctalCarcinoma in Situ Upstaged to Invasive Carcinoma.» *The Breast Journal*. 2008. Vol 14, issue 1, pag 55-60.
7. Rinzirillo NM, Caponnetto AM, Vecchio R, Catania V, Leanza V. Zanghì G.«Sentinel lymph node biopsy in breast cancer New indications and our experience.» *Annali italiani di chirurgia*. 2015. 86:508-512.
8. Wai Ka Hung, Marcus Ying, Miranda Chan, Kong Ling Mak, Lap Kin Chan.«The impact of sentinel lymph node biopsy in patients with a core biopsy diagnosis of ductal carcinoma in situ.» *Breast Cancer* . 2010. 17:276-280.
9. M.D. Melvin J. Silverstein.«The University of Southern California/Van Nuys prognostic index for ductal carcinoma in situ of the breast.» *Excerpta Medica*. 2003. Oct 186:337-343.
10. Skinner KA, Lomis TJ. Silverstein MJ. «Predicting axillary nodal positivity in 2282 patients with breast carcinoma.» *World Journal of Surgery*. 2001. 25: 767-772.
11. Jukes P. NammJeffrey Mueller, Masha Kocherginsky, Swati Kulkarni. «The utility of sentinel node biopsy in patientys with ductal carcinoma in situ suspicious for microinvasion on core biopsy.» *Annals of Surgical Oncology*, Springer. 2015. 22:59-65.
12. Lesley Fallowfield, Mark Kissin, Amit Goyal, Robert G. Newcombe, J. Michael Dixon, Constantinos Yiangou, Kieran Horgan. "Randomized Multicenter Trial of Sentinel Node Biopsy Versus Standard Axillary Treatment in Operable Breast Cancer: The ALMANAC Trial." *Journal of the National Cancer Institute*. 2006. 22:59-65.
13. Lesley J. Fallowfield, Carolyn I. Langridge, Leigh Johnson, Robert G. Newcombe, J. Michael Dixon, Mark Kissin, and Robert E. Mansel, Anne Fleissig. "Post-operative arm morbidity and quality of life. Results of the ALMANAC randomised trial

*comparing sentinel node biopsy with standard axillary treatment in the management of patients with early breast cancer.*” Breast Cancer Research and Treatment. 2006. 95:279-293.

14. David R. McCready, MD, Alexandra M. Easson, MD, and Wey L. Leong, MD Jensen C. C. Tan. «Role of sentinel lymph node biopsy in ductal carcinoma-in-situ treated by mastectomy.» *Annals of Surgical Oncology*. 2006. 14:638-645.
15. Tan LK, Liberman L, Kaptain S, Fey J, Borgen P, Heerdt A, Montgomery L, Klauber-DeMore N. “Sentinel lymph node biopsy: is it indicated in patients with high-risk ductal carcinoma-in-situ and ductal carcinoma-in-situ with microinvasion?” *Annals of Surgery Oncology*. 2000. 14:345-352.
16. Fei Xu, Kaishan Tao Yu Tang. *Tohoku J.* «Clinical applications of sentinel lymph node biopsy in ductal carcinoma in situ of the breast: a dilemma.» *Exp. Med.* 2011. 224:1-5.
17. Robert J. Canter, MD, Vijay P. Khatri, MBCHB, Richard J. Bold, MD, Anthony D. Yang, MD, and Steve R. Martinez, MD, MAS Dhruvil R. Shah. «Utilization of Sentinel Lymph Node Biopsy in Patients with Ductal Carcinoma In Situ Undergoing Mastectomy.» *Annals of Surgery Oncology (Wiley)*. 2013. 20:24-30.