



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

SECRETARÍA DE SALUD

HOSPITAL JUAREZ DE MEXICO

**BIOPSIA DE GANGLIO CENTINELA EN PACIENTES CON CÁNCER
DE MAMA TRATADOS CON QUIMIOTERAPIA NEOADYUVANTE
EN HOSPITAL JUÁREZ DE MÉXICO**

T E S I S

**PARA OBTENER EL GRADO ACADÉMICO DE
ESPECIALISTA EN GINECOLOGÍA ONCOLÓGICA**

PRESENTA

DANIELA VILLOTA BURBANO

ASESOR DE TESIS

DRA DENYS DELGADO AMADOR

CIUDAD DE MEXICO 2021



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.

INDICE

Titulo	3
I. Marco teórico	4
II. Justificación	11
III. Pregunta de investigación	12
IV. Objetivos	13
V. Material y métodos	14
VI. Plan de análisis	17
VII. Aspectos éticos	18
VIII. Resultados	19
IX. Discusión	26
X. Conclusiones	29
XI. Bibliografía	30

BIOPSIA DE GANGLIO CENTINELA EN PACIENTES CON CÁNCER
DE MAMA TRATADOS CON QUIMIOTERAPIA NEOADYUVANTE EN
HOSPITAL JUÁREZ DE MÉXICO

I. MARCO TEORICO

1.1 Introducción.

El cáncer de mama actualmente es el cáncer más frecuente en la mujer, se calcula una incidencia de 1.7 millones de casos nuevos al año, a nivel mundial representa el 24.2% de cáncer en la mujer. Al año mueren 522,000 personas, la tasa de mortalidad global es de 13.2 por 100,000. En 2008, la Organización Panamericana sanitaria (OPS) estimó que para 2030 en América Latina se incrementará el 60% los casos de cáncer de mama y el 40% de estos casos se diagnosticarán en estado clínico avanzado.^{1,2.}

En México el cáncer de mama de acuerdo al reporte de la Dirección General de Epidemiología de la Secretaría de Salud, la incidencia incrementó entre 2000 y 2013 llegando de 10.76 casos por 100,000 habitantes a 26.1 por 100,000 habitantes, la edad promedio al momento del diagnóstico es de 52.2 años, la etapa clínica al momento del diagnóstico es en más del 50% localmente avanzada, (IIb-III) en 55.9% y 10.5% en etapas metastásico. ^{1,2.} Lo anterior refleja el peso de esta enfermedad a nivel mundial y aún más marcado en México, por lo cual se debe insistir en la detección oportuna, en el tratamiento oportuno con los mejores resultados oncológicos y mejor calidad de vida posterior al mismo.²

La disección radical de ganglios axilares ha sido reemplazada en los últimos años por la biopsia de ganglio centinela (BGC), procedimiento que se ha validado en el contexto de quimioterapia neoadyuvante (QTN) en pacientes con cáncer de mama localmente avanzado y cada vez más en pacientes en etapa clínica temprana con ganglios clínicamente positivos (cN+) o no (cN-), en quienes posterior a este tratamiento inicial, según la respuesta y resultado de BGC, se puede evaluar la posibilidad de realizar tanto tratamiento quirúrgico conservador como omisión de disección radical de axila (DRA) con sus beneficios en la disminución morbilidad a corto y largo plazo de estos procedimientos, todo esto con el reto de no alterar el proceso de etapificación, identificación de factores pronósticos ni resultado oncológico. ^{3,4.}

1.2 Antecedentes.

La disección radical de axila es el manejo estándar indicado posterior a quimioterapia neoadyuvante, sin embargo implica morbilidad importante en las pacientes, por lo cual se planteó realizar biopsia de ganglio centinela (BGC) posterior al tratamiento sistémico e identificar el grupo de pacientes en quienes se puede omitir la DRA, los ensayos clínicos más relevantes fueron el Ensayo Z1071 realizado por el grupo oncológico del Colegio Americano de Cirujanos (ACOSOG) y en 2013 el Ensayo Sentinel Neoadjuvant Chemotherapy (SENTINA).⁵

El ensayo ACOSOG Z1071 publicado por Boughey y cols, incluyó 756 mujeres con tumores T0 a T4, estadio ganglionar N1 y N2, sin enfermedad sistémica. Se obtuvo tasa de falsos negativos (TFN) de 12.6% mayor a la tasa esperada de 10% en mujeres con cN1 y cN2 que recibieron QTN posterior a la cual presentaron cN0, llevadas a BGC y DRA.⁶

Un análisis más detallado mostró que al implementar el doble trazador azul patente y radiofármaco, la TFN disminuye a 10.8%.⁵ Incluso se realizó marcaje con clip de ganglio centinela, confirmando este en el momento de su extracción consiguiendo TFN mucho menores de 6.8%.⁸

El seguimiento a posterior, con mediana de 4.1 años del ensayo ACOSOG Z1071 demostró aumento de la supervivencia global (SG) en pacientes con respuesta patológica completa, no siendo así para los pacientes con cáncer de mama triple negativo.⁹

Kuehn y cols en 2013 publicaron su ensayo SENTINA, con 1,737 pacientes con cN 1 con respuesta completa posterior a QTN (ycN0) con tasa de falsos negativos de 14.2%.³

En 2015 Boileau y cols publicaron un estudio realizado en 153 pacientes con cáncer de mama con ganglios positivos N1 y N2, tamaño tumoral T0 a T3. En el cual concluyen que, en este grupo de pacientes con ganglios positivos, con BGC posterior a QTN, se puede lograr TFN de 8.4% con el uso de inmunohistoquímica(IHC), con tasa de detección de 87.6% en BGC.¹⁰

Dado la variabilidad encontrada en los estudios anteriores según la TFN, se genera inicialmente controversia respecto a la seguridad de omitir la DRA en estas pacientes tratadas con QTN con respuesta completa basados en BGC, sin embargo, se observa que esta discordancia se debió a varios factores como la técnica quirúrgica, el número de

ganglios extirpados, estado ganglionar inicial, respuesta a quimioterapia, trazadores utilizados y marcaje de ganglio centinela previo a QT neo .^{3,10}.

En las últimas décadas se han publicado varios estudios, en los cuales se demuestra la evidencia de poder realizar BGC con seguridad después de QTN, en pacientes con axila clínicamente negativa, como en aquellas con ganglios clínica y patológicamente positivos al inicio del tratamiento pero que se convierten en negativos posterior al tratamiento sistémico. La BGC proporciona información sobre enfermedad linfática residual, la cual tiene repercusión en el pronóstico y puede guiar la necesidad de terapias adicionales.^{3,8,9}

La principal preocupación en estas pacientes radica en el riesgo de recidiva, sin embargo, estudios retrospectivos han demostrado que incluso la tasa de recidiva de BGC es comparable con pacientes con DRA.^{16,17} El ensayo Z0011 y el estudio IBSCG 23-01 muestran resultados que indican que se puede omitir la DRA en pacientes con cáncer de mama en estadios iniciales y metástasis en BGC tratadas con cirugía conservadora, radioterapia y terapia sistémica, sin afectar la sobrevida o aumente tasa de recaída locoregional.^{18,1}

1.3 Fisiopatología

La BGC utiliza la técnica de mapeo linfático para localizar y extirpar uno o más (en promedio tres) ganglios linfáticos axilares en pacientes con cáncer de mama. Los ganglios linfáticos centinela se envía a un examen patológico, lo que proporciona información vital sobre el estado de estos ganglios, nos brinda información pronóstica y nos orienta en el tratamiento.

El 15% del drenaje linfático mamario se dirige a los ganglios linfáticos mamarios internos, infra claviculares y/o supraclaviculares, el 85% restante drenara a los ganglios axilares. La probabilidad de afección ganglionar está relacionada con las características del tumor como el tamaño, grado histológico, ubicación del tumor y presencia de invasión linfovascular .^{11,13}

La probabilidad de afección ganglionar va de la mano con el tamaño tumoral. En una serie de 2,282 pacientes con cáncer de mama invasor se reportó incidencia de afectación ganglionar de Tis 0.8%, T1a 5%, T1b 16%, T1c 28%, T2 47%, T3 68%, T4 86%, directamente relacionado al tumor. También se ha demostrado relación con el grado tumoral, los tumores de bajo grado (Grado 1) tienen tasa menor de metástasis a ganglios linfáticos axilares en comparación con tumores grado 2 y grado 3. Como ejemplo en los

datos derivados de la base de datos de vigilancia epidemiología y resultados (SEER), la incidencia de afectación ganglionar en paciente con tumores grado 1 y grado 3, de tamaño similar fue de 3.4% y 21% respectivamente.¹⁴

Las tasas de éxito dependen de múltiples factores como la técnica quirúrgica, experiencia de cirujano, adecuada selección de pacientes, sin embargo en promedio se identifica un ganglio linfático en aproximadamente 96% de los pacientes y este predice el estado ganglionar de los ganglios restantes en más del 95% de los casos.^{15,20,21} La TFN inicialmente se reportó de 5% a 10% , sin embargo con cirujanos entrenados y la combinación de azul de isosulfán y coloide radioactivo aumento la tasa de éxito significativamente y reducción de TFN.^{19,20}

1.4 Diagnóstico.

El protocolo de estudio de estas pacientes incluye, historia clínica, examen físico, biopsia del tumor primario con aguja de corte o biopsia abierta, estudio histológico con reporte de receptores hormonales, HER 2 neu, evaluación por imagen de tumor primario y zonas linfoportadoras, radiografía o TAC de tórax, USG hepático o TAC de abdomen.

La evaluación axilar debe realizarse de manera minuciosa y depende de la experiencia del examinador, sin embargo, en términos generales no suele ser un método sensible ni confiable a usarse solo para detectar ganglios linfáticos con metástasis, se describe valor predictivo positivo de esta prueba en varios estudios, desde 61% a 84%, con valor predictivo negativo de 50% a 60%.²²

En caso de no tener ganglios clínicamente detectables, ni diagnóstico histopatológico de un ganglio palpable, se realizará biopsia de ganglio centinela previo mapeo linfático y así se puede predecir el estado ganglionar evitando la DRA, sin embargo, en pacientes con ganglios axilares sospechosos se debe realizar biopsia por aspiración con aguja fina o BGC y de confirmar diagnósticos deben llevara a DRA.²³

En un ensayo se estudió prospectivamente 200 pacientes, se comparó la precisión del examen físico versus el ultrasonido convencional (7.5MHz) para detectar ganglios linfáticos axilares sospechosos en el preoperatorio, el USG tuvo especificidad de 90% vs 77%% del examen físico con $p= 0.025$, con valor predictivo positivo de 90% vs 76% del examen físico con $p= 0.02$. Al usar los dos métodos tuvieron mayor sensibilidad comparado con examen físico solo, 82 % vs 58% $p= 0.00005$ y valor predictivo negativo de 76% vs 58% $p=0.008$.

En pacientes menores de 45 años los dos métodos tienen sensibilidad de 91% vs 76% de examen físico, valor predictivo negativo de 89% vs 67% $p=0.0018$.^{24,26}

La sensibilidad y VPN para detectar más de 1 ganglio positivo fue del 97%, siendo de 81% en el grupo menor de 45 años y 79% en mujeres mayores a esta edad.²⁴⁻²⁸

1.5 Tratamiento.

El tratamiento con QTN es el tratamiento de elección en cáncer de mama localmente avanzado, sin embargo, actualmente tiene papel definido en cáncer de mama temprano. Clásicamente se ha considerado la QTN como contraindicación para BGC, ya que se describen cambios fibróticos o émbolos metástasis que podían provocar la obstrucción del flujo linfático, dificultando el hallazgo correcto del ganglio centinela.^{24,25,26,27} Actualmente existen numerosos estudios en los cuales logran elevadas tasas de detección con buenas tasas de falsos negativos, alcanzando mayor tasa de cirugía conservadora y menor DRA, conocer respuesta patológica, ya que de ser completa se asocia a mejor pronóstico, sin comprometer sobrevida global ni SLE.²⁹

Las pacientes candidatas a quimioterapia neoadyuvante son pacientes con tumores inoperables al momento del diagnóstico u operables mayores de 2 cm y/o ganglios positivos, especialmente subtipos HER 2 positivo o triple negativo. Se debe marcar el tumor primario previo al inicio de tratamiento.^{2,29}

La cirugía es el pilar del tratamiento de cáncer de mama, sin embargo en la última década se ha apostado a disminuir las cirugías radicales e implementar el ganglio centinela y cirugía conservadora en su lugar. La neoadyuvancia permite en pacientes con buena respuesta la disminución del tamaño tumoral inicial, siendo candidatas a realización de cirugía conservadora previa valoración de equipo multidisciplinario. Este procedimiento se considera seguro, como se describe en el ensayo NSABP B- 1821 donde en el 59% de las pacientes posterior a QTN fue posible realizar cirugía conservadora sin complicaciones.³⁰

En la literatura se reporta tasa de detección de BGC entre 84.4% y 91% con tasa de FN de 10.7% al 35%^{24,30}. Sin embargo en pacientes sin afectación inicial de la axila la tasa de detección asciende a 93% y TFN es de 5.6%. En este grupo de pacientes se realizará BGC posterior a QTN con el fin de evitar DRA innecesarias.³¹

El escenario de las pacientes cN + es más controvertido, principalmente por la variabilidad en las tasas de detección descritas desde 87.3% a 98% con TFN que puede elevarse hasta

35 %, por esto en este grupo de pacientes se realizara BGC posterior a QTN con mayor cautela en la elección de pacientes y técnicas para detección de ganglio centinela.³²

Algunos aspectos han ayudado a disminuir la TFN, entre estos el número de ganglios resecaados en BGC En el estudio ACOSOG Z107132 se incluyen pacientes con estadio avanzado y axilas c N1, reportando TFN cercanos al 31% cuando obtienen un ganglio centinela, y tasas notablemente inferiores, alrededor de 10% al extraer 3 o más ganglios linfáticos, mostrando una clara relación entre el número de ganglios y la TFN.

1.6 Complicaciones.

La disección de axila es un procedimiento radical, que implica disección y extracción de bastantes estructuras anatómicas con posibles secuelas y complicaciones.

El linfedema es una de las secuelas más comunes de la mastectomía radical modificada con DRA, si bien no es una entidad que ponga en riesgo la vida del paciente, interfiere de manera muy importante en la calidad de vida. La tasa de aparición de esta entidad se relaciona con el nivel de disección y necesidad o no de radioterapia postoperatoria.^{33.}

Se realizó un meta análisis de 98 estudios de cohortes prospectivos o retrospectivos y ensayos controlados aleatorios en pacientes con cáncer de mama sometidas a un procedimiento axilar por cáncer de mama encontrando en las pacientes sometidas a MRM un RR de 3.28 IC 95% para presentar linfedema, mucho mayor que el de pacientes en el grupo de mastectomía simple RR 1.42 IC 95%. De igual manera el RR de linfedema aumenta en pacientes con DRA 3.07 IC 95% vs RR 2.20 en pacientes con BGC. La radiación postoperatoria brinda RR de 2.97 IC 95% para esta entidad vs RR 2.06 en quienes no reciben adyuvancia con RT. Respecto al estado ganglionar los pacientes con ganglios axilares positivos presentan más linfedema en comparación con pacientes con ganglios negativos RR 1.54 vs RR 1.3 IC 95%.^{34,35,36,37.}

El riesgo de presentar lesión nerviosa importante de un nervio motor después de la DRA es del 1%, la lesión del nervio torácico largo produce escapula alada y la lesión del nervio toracodorsal afectara la fuerza y tono muscular de los músculos que se encargan de rotación interna y aducción del miembro superior. Una lesión que ocurre de manera frecuente es la sección del nervio intercostobraquial, estos pacientes presentan parestesias de la cara interna del brazo. Otra lesión menos común es la lesión del nervio pectoral

medial, que ocasiona secuelas cosméticas al producir atrofia de la cara lateral del musculo pectoral mayor.³³

La infección de herida quirúrgica posterior a DRA se reporta entre el 3 a 15% de los pacientes, generalmente en los cultivos se aíslan bacterias gram positivas especialmente estreptococo o estafilococo, generalmente se resuelve con esquema antibiótico y curaciones, sin secuelas. Los abscesos o infección de herida quirúrgica con frecuencia se asocian a presencia de seromas, por lo cual se indica colocar drenajes en este procedimiento quirúrgico.^{38,39.}

La incidencia reportada de hematomas en el postoperatorio es variable entre 2% al 10%, por lo cual se indica vigilancia en este periodo.³

II. JUSTIFICACIÓN

La utilidad del ganglio centinela en pacientes con cáncer de mama tratadas con quimioterapia neoadyuvante inicialmente fue controvertida dado que se conseguían adecuadas tasas de detección pero con altas tasas de falsos negativos, esto se ha logrado mejorar con la adecuada selección de pacientes basados en algunas características como el tamaño tumoral, estado ganglionar, respuesta al tratamiento, grado y estirpe tumoral, basado en lo anterior se plantea la posibilidad de beneficiar a algunas pacientes omitiendo la disección radical al obtener ganglio centinela negativo el fin de evitar la morbilidad de dicho procedimiento sin comprometer los resultados oncológicos.

En el hospital Juárez de México se realiza diagnóstico, tratamiento y seguimiento a un amplio número de pacientes con cáncer de mama, que se podrían beneficiar de biopsia de ganglio centinela posterior a tratamiento con quimioterapia neoadyuvante, lo cual hace importante validar este procedimiento en nuestra población, así como conocer la tasa de detección y falsos negativos en nuestra institución.

III. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Puede la biopsia de ganglio centinela posterior a quimioterapia neoadyuvante detectar compromiso ganglionar con la misma efectividad que la disección de axila en pacientes con cáncer de mama tratadas con quimioterapia neoadyuvante en el Hospital Juárez de México?

IV. OBJETIVOS

4.1 Objetivo general:

Determinar la validez de la biopsia de ganglio centinela posterior a quimioterapia neoadyuvante para detectar compromiso ganglionar y necesidad de linfadenectomía en pacientes con cáncer de mama comparado con la disección radical de axila de inicio en el Hospital Juárez de México.

4.2 Objetivos específicos:

- Describir la población de mujeres con cáncer de mama.
- Determinar sensibilidad, especificidad y valores predictivos positivos y negativo

V. MATERIAL Y MÉTODOS

5.1 Diseño de la investigación: Se realizó un estudio descriptivo, serie de casos.

5.2 Definición de la población: Mujeres con cáncer de mama tratadas con quimioterapia neoadyuvante, con tamaño tumoral (T0, T1, T2 y T3) y estado ganglionar (N0 y N1), en el hospital Juárez de México desde 01.03.21 al 01.10.21

5.3 Criterios de selección:

- Criterios de Inclusión:
 - Pacientes con diagnóstico cáncer de mama, con tamaño tumoral (T0, T1, T2 y T3) y estado ganglionar N0 o N1, tratadas con quimioterapia neoadyuvante, con posterior ganglio centinela (con doble trazador) y disección radical de axila.
- Criterios de no inclusión:
 - Pacientes con pérdida de seguimiento en hospital Juárez de México.
 - Carcinoma inflamatorio.
- Criterios de Eliminación:
 - Pacientes con hipersensibilidad a azul patente o renio.

5.4 Variables:

- Variables sociodemográficas: Edad, sexo, número de expediente, entidad federativa, antecedentes heredo-familiares, peso, talla e índice de masa corporal, antecedentes de terapia hormonal, antecedente de radioterapia.

- Variables de estudio:

<u>VARIABLE</u>	<u>TIPO DE VARIABLE</u>	<u>RANGO</u>
Tamaño tumoral	Cualitativa ordinal	T0: no existe prueba de tumor primario. T1: El tumor mide menor o igual a 20 mm en su mayor dimensión. T2: El tumor mide mayor a 20 mm, pero menor o igual a 50 mm en su mayor dimensión. T3 : Tumor mide más de 50 mm en su mayor dimensión
Localización	Cualitativa ordinal	CSE: Cuadrante supero externo CSI: Cuadrante supero interno. CIE: Cuadrante ínfero externo. CII: Cuadrante ínfero interno. Retro areolar.
Tipo histológico	Cualitativa Dicotómica	Ductal Lobulillar
Receptores hormonales	Cualitativo dicotómica	Receptores Estrógeno Receptores de progesterona
Ki 67	Cualitativa ordinal	1.0% a 14% 2. 15%a 50% 3.Mayor 50%
Estado HER 2	Cualitativa ordinal	Positivo Negativo

		Indeterminado
Invasión linfovascular	Cualitativo dicotómica	Presente Ausente
Estadio ganglionar	Cualitativo dicotómica	N0: Ausencia de adenopatías palpables. N1: Metástasis ganglionares axilares homolaterales móviles palpables
Cirugía realizada	Cualitativa ordinal	1.Mastectomía Radical modificada 2.Cuadrantectomia 3.Cirugía conservadora
Ganglios resecados (Ganglio centinela)	Cualitativa ordinal	1.Menos de 3 2.3 o mas

5.5 Técnicas y procedimientos para recolección de información

Se revisarán expedientes de pacientes con diagnóstico de cáncer de mama quienes reciben tratamiento con quimioterapia neoadyuvante a quien previo consentimiento informado se realiza biopsia de ganglio centinela y disección radical de axila, en el periodo comprendido de 1ro de marzo de 2021 a 30 septiembre de 2021, que cumplen criterios de inclusión descargando información en tabla de recolección de datos detallando variables para su posterior análisis.

VI. PLAN DE ANALISIS

Se análisis estadístico se realizó utilizando el programa estadístico de SPSS v25.0, mediante el siguiente plan:

- Descriptivo: se calcularon pruebas de normalidad para conocer la distribución de la muestra, se obtuvo media como medida de tendencia central y desviación estándar como medida de dispersión para las variables cuantitativas; mientras que para las variables cualitativas se obtuvieron frecuencias y porcentajes.
- Validación de prueba diagnóstica: se calculó la sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y negativo; además del índice de kappa

VII. ASPECTOS ÉTICOS

Esta investigación se realizará de acuerdo con el título quinto artículos 96 y 100 del reglamento de la ley general de salud. De acuerdo con el capítulo I, título segundo, artículo 13 y 18 y al capítulo II artículo 28,29 y 30, de esta ley esta investigación se considera de riesgo mínimo para las pacientes participantes, por lo cual requiere consentimiento informado

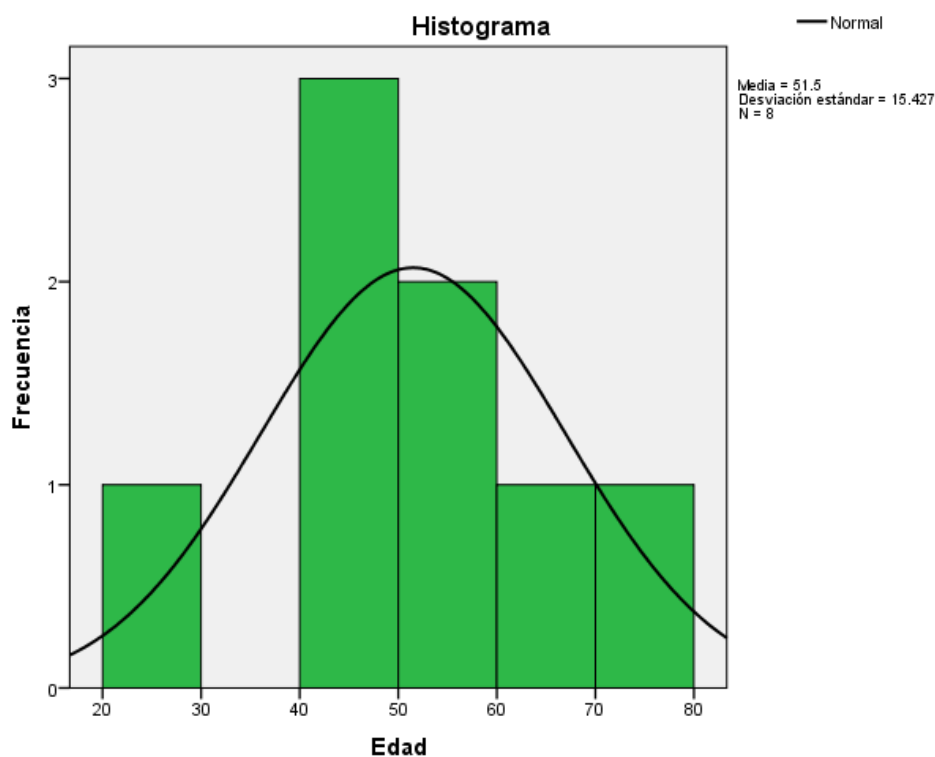
VIII. RESULTADOS

En esta serie de casos se analizaron un total de 8 pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión, en las cuales en cuanto a la edad se observó una media de 51.5 años, con desviación estándar de 15.4 años, valor mínimo 29 y valor máximo 78 años de edad. (**Tabla 1 y Gráfico 1**).

Tabla 1. Descripción cuantitativa de la edad de las pacientes

Media	Desviación estándar	Valor mínimo	Valor máximo
51.5	15.4	29	78

Gráfico 1. Distribución de la edad de las pacientes



Por grupos de edad, se observó que la mayoría de las pacientes tenían entre 41 a 60 años (62.5%), 2 pacientes eran mayores de 60 años (25.0%) y solo una paciente era menor de 40 años (12.5%). (**Tabla 2**).

Tabla 2. Distribución de las pacientes por grupos de edad

Grupo de edad	No.	%
	8	100.0
21 a 40 años	1	12.5
41 a 60 años	5	62.5
Más de 60 años	2	25.0

El tamaño tumoral obtenido en las pacientes fue el siguiente (**Tabla 3**):

Tabla 3. Tamaño del tumor observado en las pacientes

No. de paciente	Tamaño tumoral (cm)
1	2 x 2
2	3.5 x 2.5
3	2.5 x 3
4	3.5 x 3.8
5	3 x 3
6	2.5 x 2
7	1.5 x 1
8	3 x 3

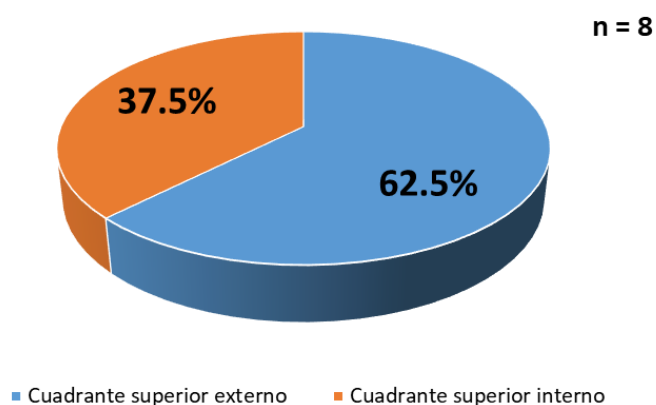
Con base en lo anterior, la clasificación TNM, se obtuvo que 4 de las pacientes se encontraban en etapa clínica IIB (T2 N1 M0), 2 en etapa clínica IIIA (T3 N1 M0), 2 en IIA (T1c N1 M0) y (T2 N0 M0), por lo que 7 de las 8 pacientes tenían diseminación a ganglios linfáticos, pero ninguna con presencia de metástasis. (**Tabla 4**).

Tabla 4. Distribución de las pacientes por estadio TNM

Estadio	No.	%
	8	100.0
IIA (T1C N1 M0)	1	12.5
IIA (T2 N0 M0)	1	12.5
IIB (T2 N1 M0)	4	50.0
IIIA (T3 N1 M0)	2	25.0

En cuanto a la localización del tumor, 4 fueron detectados en el lado derecho y 4 en el lado izquierdo. Por cuadrantes, en todas las pacientes se detectó en la zona superior, 5 en el cuadrante superior externo y 3 en el cuadrante superior interno. **(Gráfico 2).**

Gráfico 2. Localización del tumor en las pacientes



En cuanto al tipo histológico reportado, en todas las pacientes el tipo de cáncer fue carcinoma ductal infiltrante sin patrón específico.

Basado en el análisis inmunohistoquímico, se obtuvo que la mayoría de los tumores fueron receptores de hormonas positivos; 3 de las 8 pacientes fueron HER 2 neu positivo y 5 pacientes negativo, y en cuanto al índice de proliferación celular (Ki 67), en 6 pacientes fue mayor al 20% y solo en 2 pacientes la actividad fue menor al 20%. **(Tabla 5).**

RE	RP	HER 2	Ki 67
95%	75%	Negativo	75%
70%	60%	Negativo	40%
Negativo	Negativo	Positivo	40%
Negativo	Negativo	Negativo	5%
95%	70%	Positivo	10%
95%	90%	Negativo	30%
40%	30%	Positivo	50%
Negativo	Negativo	Negativo	60%

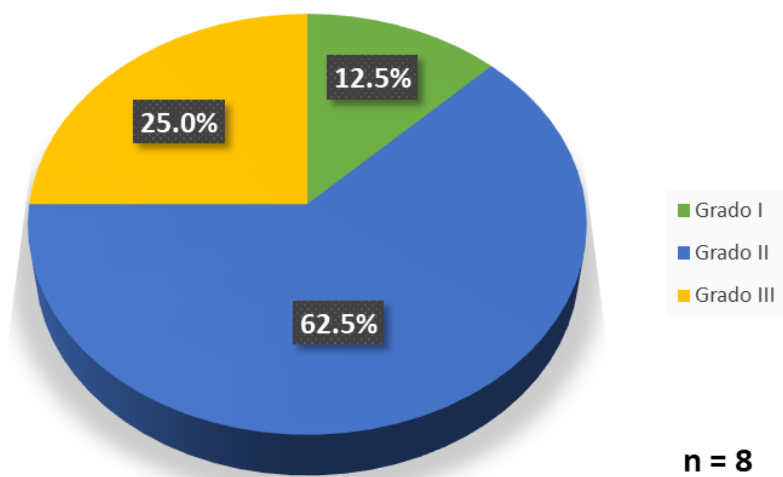
Tabla 5. Análisis inmunohistoquímico de los tumores en las pacientes

Con base en la escala histológica de Scarf Bloom Richardson (SBR), se observó un tumor bien diferenciado en 1 paciente (Grado 1), moderadamente diferenciado en 5 pacientes (Grado 2), y poco diferenciado en 2 pacientes (Grado 3). **(Tabla 6 y Gráfico 3).**

Tabla 6. Grado de diferenciación de los tumores

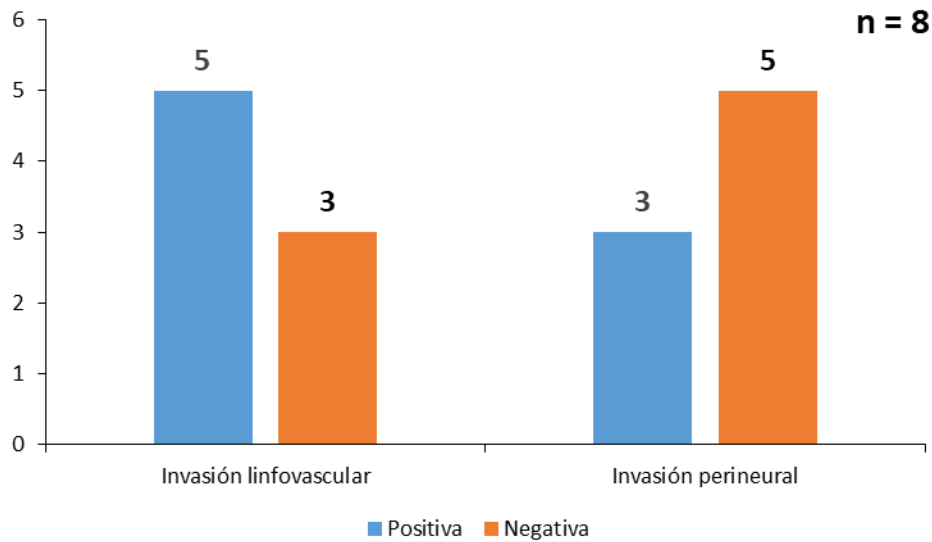
Grado	SBR
III	8 (3+3+2)
II	7 (3+2+2)
II	7 (3+2+2)
II	6 (3+2+1)
I	5 (3+1+1)
II	6 (2+2+2)
III	8 (3+3+2)
II	7 (3+3+1)

Gráfico 3. Grado de diferenciación de los tumores con base en el puntaje SBR obtenido



En cuanto a la invasión linfocascular, esta fue positiva en 5 de las 8 pacientes, en 3 fue negativa, y para la invasión perineural, fue positiva en 3 pacientes y negativa en 5. **(Gráfico 4).**

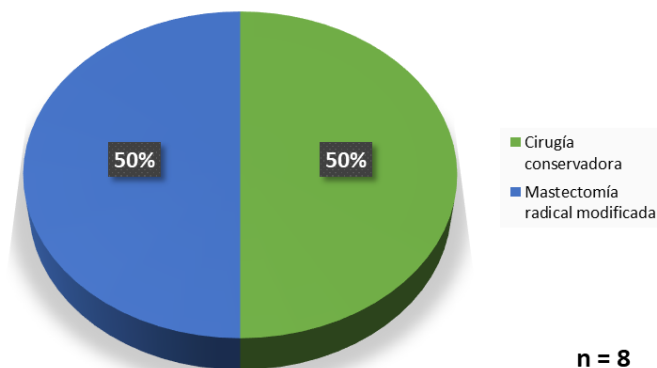
Gráfico 4. Invasión linfovascular y perineural en las pacientes



En la evaluación ganglionar, clínicamente se identificaron 6 pacientes como N1 y 2 pacientes N0, al realizar el ultrasonido con biopsia por aspiración de aguja fina, el reporte citológico fue positivo en 5 pacientes y negativo en 3. Respecto a la biopsia por aspiración con aguja fina BAAF, en el 50% de los casos tanto la BAAF, como el ganglio centinela y disección radical de axila concluyeron el mismo resultado, en el 37.5% de las pacientes la BAAF fue positiva y el ganglio centinela negativo con disección radical de axila negativo y su respuesta patológica fue completa, únicamente en una paciente presento BAAF y ganglio centinela negativo con disección radical positiva.

En cuanto al tipo de cirugía realizada en las pacientes, en 4 se realizó cirugía conservadora y en 4 mastectomía radical modificada. **(Gráfico 5).**

Gráfico 5. Tipo de cirugía realizada en las pacientes



En cuanto a la evaluación mediante ganglio centinela y disección radical de axila, se observó lo siguiente: **(Tabla 7)**.

Tabla 7. Resultados comparativos del análisis mediante ganglio centinela y disección radical de axila

Ganglio centinela	Disección radical de axila
2 de 3 (+)	11 de 11 (-)
1 de 3 (+)	6 de 10 (+)
2 de 3 (-)	11 de 11 (-)
3 de 3 (+)	3 de 16 (+)
2 de 3 (+)	1 de 17 (+)
3 de 3 (+)	2 de 14 (+)
3 de 3 (-)	10 de 10 (-)
3 de 3 (-)	12 de 12 (-)

Con base en lo anterior, se puede observar que en 2 casos se obtuvo la combinación del análisis de ganglio centinela negativo y disección radical de axila positiva (falso negativo); en ninguna paciente se obtuvo ganglio centinela positivo y disección radical de axila negativo (falsos positivos); por el contrario, en la mayoría de los análisis ganglionares existió concordancia, ya que en 2 pacientes en ambos análisis el resultado fue positivo (verdadero positivo) y en 4 pacientes en ambos análisis fue negativo (verdadero negativo. **(Tabla 8)**).

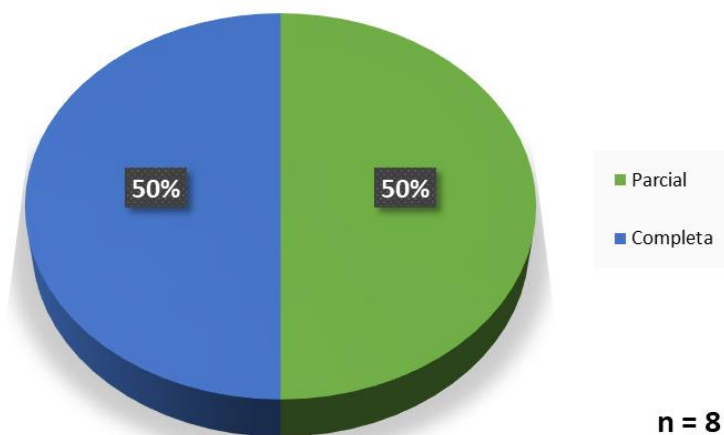
Tabla 8. Resultados obtenidos del análisis mediante ganglio centinela y disección radical de axila en las pacientes

Ganglio centinela	Disección radical de axila		Total
	Positivo	Negativo	
Positivo	2	0	2
Negativo	2	4	6
Total	4	4	8

Con base en lo anterior se obtuvo sensibilidad de 50%, especificidad de 100%, valor predictivo positivo de 100% y valor predictivo negativo de 67.5%. Además, el índice de Kappa calculado fue de 0.50, demostrando un grado de concordancia moderado entre ambos procedimientos.

Por último, posterior a los procedimientos realizados en las pacientes y a la quimioterapia neoadyuvante, se observó en 4 pacientes respuesta completa de estas 1 presentaba subtipo molecular Luminal B con Her (-), dos pacientes con Her (+) y una paciente triple negativo, el 100% presento disección radical de axila negativa en comparación con el grupo de respuesta parcial con identificación de tumor residual respectivamente en cada paciente de 1.6 x 0.8 cm, 1 cm, 3.1 x 3 cm, y 1.2 cm, en quienes 3 presentaban receptores hormonales positivos 2 de estas con Her (+) y una paciente triple negativo la cual presento tumor residual de 0.8 cm , el 100% de este grupo presento disección radical positiva.(Gráfico 6).

Gráfico 6. Tipo de respuesta observada en las pacientes posterior a procedimientos y quimioterapia



IX DISCUSIÓN

El cáncer de mama actualmente es un problema de salud pública a nivel mundial, ya que es el cáncer más frecuente en la mujer, con incidencia de 1.7 millones de casos nuevos y 522,000 defunciones anuales con tasa de mortalidad de 13.2 por 100,000 personas. En México, se puede observar un panorama poco alentador, debido a que la tasa de incidencia ha incrementado 2.5 veces entre 2000 y 2013, creando impacto importante en la mortalidad, disminución de calidad de vida, pérdida de años de vida saludable en estas pacientes, e incremento en gastos para la atención médica de la enfermedad y sus complicaciones.^{1,2}

Derivado de lo anterior, esta serie de casos se orientó hacia la contribución en la disminución de morbilidad asociada disección radical de axila, incrementar cirugía conservadora con los beneficios secundarios y disminuir el sobre tratamiento en pacientes con cáncer de mama candidatas a quimioterapia neoadyuvante, de ahí la importancia de implementar el análisis de ganglio centinela en este grupo de pacientes, la efectividad de esta prueba depende de varias variables entre las cuales se destacan el uso de dos métodos de detección , en este caso azul patente y radiofármaco , así como la experiencia en técnica quirúrgica y en análisis histopatológico, con lo anterior el resultado nos orienta si la paciente se beneficia o no de la disección radical de axila.

En nuestra serie de casos se incluyeron 8 pacientes, obteniendo dentro de los principales resultados una edad promedio de 51.4 años, lo cual es compatible con lo reportado a nivel nacional en el Consenso Mexicano sobre diagnóstico y tratamiento del cáncer mamario, en donde se sustenta que la media de edad es 52.2 años.²

En la estadificación del cáncer de mama el 75% de las pacientes se encontraban en etapa clínica localmente avanzada y 25 % en etapa clínica temprana, lo cual es consistente con información nacional, donde se establece que la etapa clínica al momento del diagnóstico más frecuente es localmente avanzada en 55.9% de los casos (IIb-III) y con menor frecuencia en etapas metastásicas (10.5%).^{1,2}

Con base en la escala SBR, predominó el tumor Grado 2 moderadamente diferenciado (62.5%), siendo esto consistente con lo reportado por Serralde-Vázquez y colaboradores, en un estudio realizado en 46 pacientes en las que el Grado 2 fue el más frecuente (47.7%); sin embargo, es importante considerar que en nuestra serie de casos se detectaron 2 pacientes en Grado 3, observando que entre menos diferenciado sea el tumor presenta

peor pronóstico, situación observada en nuestro estudio, ya que la mitad de las pacientes tuvieron respuesta completa a los tratamientos instalados, pero la otra mitad presentó respuesta parcial identificando tumores residuales.⁴⁰

Basado en el análisis inmunohistoquímico, se obtuvo que la mayoría de los tumores fueron receptores de hormonas positivos; 3 de las 8 pacientes fueron HER 2 neu positivo y 5 pacientes negativo, y en cuanto al índice de proliferación celular (Ki 67), en 6 pacientes fue mayor al 20% y solo en 2 pacientes la actividad fue menor al 20%. Estos resultados obtenidos en esta serie de casos, se correlacionan con la tasa de respuesta completa observada del 50%, cabe destacar que de estas el 100% presento disección radical de axila negativa.

La disección radical de axila es el manejo estándar indicado posterior a quimioterapia neoadyuvante, sin embargo, implica morbilidad importante en las pacientes, por lo cual se ha planteado el realizar una biopsia de ganglio centinela posterior al tratamiento sistémico e identificar el grupo de pacientes en quienes se puede omitir la disección radical de axila.⁵

La extirpación del ganglio centinela es una técnica quirúrgica ampliamente conocida cuyo objetivo es evaluar el compromiso ganglionar en el primer relevo ganglionar posterior a aplicación de quimioterapia neoadyuvante, para determinar que pacientes se beneficiaran de la disección axilar radical.⁴¹

En la literatura se reportan diversas tasas de detección por biopsia de ganglio centinela entre 84.4% y 91% con tasa de falsos negativos de 10.7% al 35% de acuerdo con la metodología empleada.^{24,30}

Boileau y colaboradores, publicaron un estudio realizado en 153 pacientes con cáncer de mama con ganglios positivos N1 y N2, tamaño tumoral T0 a T3, en el cual concluyen que, en este grupo de pacientes con ganglios positivos con biopsia de ganglio centinela posterior a quimioterapia neoadyuvante, se puede lograr una tasa de falsos negativos de 8.4% con el uso de inmunohistoquímica y una tasa de detección de 87.6%.¹⁰

En un estudio elaborado por Córdoba y colaboradores, con 67 pacientes de cáncer de mama, se obtuvo una alta sensibilidad (94%) y especificidad (100%) para el procedimiento de biopsia de ganglio centinela.⁴¹

En nuestra serie de casos, en la evaluación de concordancia de las pruebas existieron 2 falsos negativos para ganglio centinela, ningún caso fue falso positivo. En la mayoría de los

análisis ganglionares existió concordancia, con 2 verdaderos positivos y 4 pacientes verdaderos negativos. La sensibilidad obtenida fue 50%, especificidad 100%, valor predictivo positivo 100%, valor predictivo negativo 67.5% e índice de Kappa calculado 0.50, con concordancia moderada entre ambos procedimientos. Estos resultados son consistentes a lo anteriormente descrito y similares a lo reportado por Bernet y colaboradores, en un estudio realizado con 42 pacientes se realizó la evaluación de la concordancia entre la biopsia de ganglio centinela y la disección radical de axila, obteniendo que no hubo ningún falso negativo para ganglio centinela, sensibilidad del 100%, especificidad de 81%, valor predictivo positivo 62% y valor predictivo negativo 100%.⁴²

Con base en lo anteriormente descrito, nuestros resultados indican que la biopsia de ganglio centinela es una prueba útil para evitar la disección radical de axila en las pacientes que no lo ameriten, dada su alta especificidad y valor predictivo positivo para detectar enfermedad metastásica en el vaciamiento axilar. Sin embargo, la sensibilidad es relativamente baja, dato que debe ser considerado con cautela y requerirá posteriores evaluaciones en el Hospital Juárez de México, ya que este resultado puede ser atribuible al escaso número de pacientes de que disponemos. Por otro lado, es relevante destacar que solo 2 pacientes fueron falsos negativos para ganglio centinela, debido al tipo de pacientes incluidas con base en la estadificación del tumor.⁴²

Dentro de las fortalezas de esta serie de casos realizada, se encuentra que pese al número de pacientes incluidas, se pudo demostrar que existe una concordancia moderada aceptable entre el análisis por biopsia de ganglio centinela y la disección radial de axila, concluyendo que la biopsia de ganglio centinela es un método que es conveniente implementar en las pacientes con cáncer de mama y de acuerdo a su resultado, evaluar la necesidad de disección radical de axila y con ello, disminuir la morbilidad, dadas las complicaciones que pudieran presentarse en las pacientes que no ameriten dicho procedimiento. Por último, como parte de las debilidades del estudio, se encuentra el número de casos identificados, ya que es menor comparado con otros estudios realizados, sin embargo, este estudio servirá como punto de partida en nuestro hospital para continuar con esta línea de investigación, en búsqueda de reclutar mayor cantidad de pacientes, que permitan obtener resultados con menor probabilidad de error.

X CONCLUSIONES

- El promedio de edad de las pacientes fue de 51.4 años y la mayoría de las pacientes se encontraban en el rango de edad de 41 a 60 años.
- El tipo de carcinoma en todas las pacientes fue carcinoma ductal infiltrante sin patrón específico. El 50.0% de las pacientes se encontraba en estadio IIB .
- La localización del tumor fue equitativa en el lado izquierdo y derecho (50% respectivamente), pero fue más frecuente en el cuadrante superior externo (62.5%).
- En el análisis inmunohistoquímico la mayoría de los tumores fueron receptores hormonales positivos, 3 de las 8 pacientes fueron HER 2 neu positivo y 5 pacientes negativo, y en cuanto al índice de proliferación celular (Ki 67), en 6 pacientes fue mayor al 20% y solo en 2 pacientes la actividad fue menor al 20 con predominio de alta actividad mitótica.
- Con base en la escala SBR, predominó el tumor Grado 2 moderadamente diferenciado (62.5%).
- En 62.5% de las pacientes se observó invasión linfocelular y en 37.5% invasión perineural.
- Para el tipo de cirugía realizada, en 50% se realizó cirugía conservadora y el 50% restante mastectomía radical modificada.
- Se observó en 50% de las pacientes respuesta completa y en 50% respuesta parcial, con identificación de tumor residual.
- En la evaluación de concordancia de las pruebas se observaron 2 falsos negativos para ganglio centinela, ningún caso fue falso positivo. En la mayoría de los análisis ganglionares existió concordancia, con 2 verdaderos positivos y 4 pacientes verdaderos negativos. La sensibilidad obtenida fue 50%, especificidad 100%, valor predictivo positivo 100%, valor predictivo negativo 67.5% e índice de Kappa calculado 0.50, con concordancia moderada entre ambos procedimientos.
- La realización de biopsia de ganglio centinela es un estudio útil para evaluar el estado ganglionar y con ello evitar la disección radical de axila, las comorbilidades y complicaciones en las pacientes que no lo ameriten.

IX BIBLIOGRAFIA

1. Globocan 2018. International Agency for Research on Cancer. Breast Cancer estimated incidence, mortality and prevalence worldwide in 2012. 2. Organización Panamericana Sanitaria/Organización Mundial de la Salud. Situación de la salud en las Américas. Indicadores básicos 2018.
2. Consenso Mexicano sobre diagnóstico y tratamiento del cáncer mamario. Octava edición , Colima 2019.
3. Thorsten Kuehn, Ingo Bauerfeind. Sentinel-lymph-node biopsy in patients with breast cáncer before and after neoadjuvant chemotherapy (SENTINA): a prospective, multicentre cohort study. www.thelancet.com/oncology Published online May 15, 2013 [http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045\(13\)70166-9](http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045(13)70166-9)
4. Kim T, Giuliano AE, Lyman GH. Lymphatic mapping and sentinel lymph node biopsy in early stage breast carcinoma: a metaanalysis. *Cancer* 2006; 106: 4–16.
5. Marissa K. Srour, MD1, Joshua Tseng, MD. Patterns in the Use of Axillary Operations for Patients with Node- Positive Breast Cancer after Neoadjuvant Chemotherapy:A National Cancer Database (NCDB) Analysis. *Ann Surg Oncol* <https://doi.org/10.1245/s10434-019-07540-3>.
6. Boughey JC, Suman VJ, Mittendorf EA, et al. Sentinel lymph node surgery after neoadjuvant chemotherapy in patients with nodepositive breast cancer—The ACOSOG Z1071 (Alliance) clinical trial. *JAMA*. 2013;310(14):1455–61.
7. Mittendorf EA, Caudle AS, Yang W, et al. Implementation of the American College of Surgeons Oncology Group Z1071 trial data in clinical practice: Is there a way forward for sentinel lymph node dissection in clinically node-positve breast cancer patients treated with neoadjuvant chemotherapy? *Ann Surg Oncol*. 2014;21:2468–73.
8. Boughey JC, Ballman KV, Le-Petross HT, et al. Identification and resection of clipped node decreases the false-negative rate of sentinel lymph node surgery in patients presenting with nodepositive breast cancer (T0–T4, N1–N2) who receive neoadjuvant chemotherapy: results from ACOSOG Z1071 (Alliance). *Ann Surg Oncol*. 2016;263:802.
9. Boughey JC, Ballman KV, McCall LM, et al. Tumor biology and response to chemotherapy impact breast cancer-specific survival in node-positive breast cancer patients treated with neoadjuvant chemotherapy: long-term follow-up from ACOSOG Z1071 (Alliance). *Ann Surg Oncol*. 2017;266:667–76.
10. Boileau JF, Boirier B, Basik M, et al. Sentinel node biopsy after neoadjuvant chemotherapy in biopsy-proven node-positve breast cancer: the SN FNAC study. *J Clin Oncol*. 2015;33:258–64.

11. Fein DA, Fowble BL, Hanlon AL, et al. Identificación de mujeres con cáncer de mama T1-T2 con bajo riesgo de ganglios axilares positivos. *J Surg Oncol* 1997; 65:34.
12. McGee JM, Youmans R, Clingan F y col. El valor de la disección axilar en el cáncer de mama T1a. *Am J Surg* 1996; 172: 501.
13. Silverstein MJ, Skinner KA, Lomis TJ. Predicción de positividad ganglionar axilar en 2282 pacientes con carcinoma de mama. *World J Surg* 2001; 25: 767.
14. Ravdin PM, De Laurentiis M, Vendely T, Clark GM. Predicción del estado de los ganglios linfáticos axilares en pacientes con cáncer de mama mediante el uso de indicadores de pronóstico. *J. Natl Cancer Inst.* 1994; 86: 1771.
15. Jayant S. Vaidya . Papel de la ecografía para detectar la afectación de los ganglios axilares en el cáncer de mama operable. *Revista europea de oncología quirúrgica (EJSO)* Volumen 22, Número 2 , abril de 1996 , páginas 140-143
16. Guenther JM, Hansen NM, DiFronzo LA, Giuliano AE, Collins JC, Grube BL, et al. Axillary dissection is not required for all patients with breast cancer and positive sentinel nodes. *Arch Surg.* 2003 Jan;138(1):52–6.
17. Gipponi M, Canavese G, Lionetto R, Catturich A, Vecchio C, Sapino A, et al. The role of axillary lymph node dissection in breast cancer patients with sentinel lymph node micrometastases. *Eur J Surg Oncol.* 2006 Mar;32(2):143–7.
18. Zakaria S, Pantvaidya G, Reynolds CA, Grant CS, Sterioff S, Donohue JH, et al. Sentinel node positive breast cancer patients who do not undergo axillary dissection: Are they different? *Surgery.* 2008 May;143(5):641–7.
19. Giuliano, Ballman K, McCall L, Beitsch P, Whitworth PW, Blumencranz P, et al. Locoregional Recurrence After Sentinel Lymph Node Dissection With or Without Axillary Dissection in Patients With Sentinel Lymph Node Metastases. *Ann Surg.* 2016 Sep;264(3):413–20.
20. Albertini JJ, Lyman GH, Cox C, et al. Mapeo linfático y biopsia de ganglio centinela en la paciente con cáncer de mama. *JAMA* 1996; 276: 1818.
21. Borgstein PJ, Pijpers R, Comans EF, et al. Biopsia de ganglio linfático centinela en el cáncer de mama: pautas y dificultades de la linfogammagrafía y la detección de la sonda gamma. *J Am Coll Surg* 1998; 186: 275.
22. Freitas R Jr, Costa MV, Schneider SV, et al. Precisión de la ecografía y el examen clínico en el diagnóstico de metástasis en los ganglios linfáticos axilares en el cáncer de mama. *Eur J Surg Oncol* 1991; 17: 240.
23. Lanng C, Hoffmann J, Galatius H, Engel U. Evaluación de la palpación clínica de la axila como criterio para realizar el procedimiento del ganglio centinela en el cáncer de mama. *Eur J Surg Oncol* 2007; 33: 281.

24. Xing Y., Foy M., Cox D.D., Kuerer H.M., Hunt K.K., Cormier J.N.: Meta-analysis of sentinel lymph node biopsy after preoperative chemotherapy in patients with breast cancer. *Br J Surg* 2006; 93: pp. 539-546.
25. Kelly A.M., Dwamena B., Cronin P., Carlos R.C.: Breast cancer Sentinel node identification and classification after neoadjuvant chemotherapy-systematic review and metaanalysis. *Acad Radiol* 2009; 16: pp. 551-563.
26. Van Deurzen C.H., Vriens B.E., Tjan-Heijen V.C., van der Wall E., Albrechts M., van Hilligersberg R., et. al.: Accuracy of sentinel node biopsy after neoadjuvant chemotherapy in breast cancer patients: A systematic review. *Eur J Cancer* 2009; 45: pp. 3124-3130.
27. Piñero A., Giménez J., Vidal-Sicart S., Intra M.: Selective sentinel lymph node biopsy and primary systemic therapy in breast cancer. *Tumori* 2010; 96: pp. 17-23.
28. Mamounas E.P.: Timing of determining axillary lymph node status when neoadjuvant chemotherapy is used. *Curr Oncol Rep* 2014; 16: pp. 364.
29. Kaufmann M, von Minckwitz G, Bear HD, Buzdar A, McGale P, Bonnefoi H, et al. Recommendations from an international expert panel on the use of neoadjuvant (primary) systemic treatment of operable breast cancer: New perspectives 2006. *Ann Oncol.* 2007;18:1927-34.
30. Rastogi P, Anderson SJ, Bear HD, Geyer CE, Kahlenberg MS, Robidoux A, et al. Preoperative chemotherapy: Updates of National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocols B-18 and B-27. *J Clin Oncol.* 2008;26:778-85.
31. Tan VK, Goh BK, Fook-Chong S, Khin LW, Wong WK, Yong WS. The feasibility and accuracy of sentinel lymph node biopsy in clinically node-negative patients after neoadjuvant chemotherapy for breast cancer—A systematic review and meta-analysis. *J Surg Oncol.* 2011;104:97-103
32. Lee S, Kim EY, Kang SH, Kim SW, Kim SK, Kang KW, et al. Sentinel node identification rate, but not accuracy, is significantly decreased after pre-operative chemotherapy in axillary node-positive breast cancer patients. *Breast Cancer Res Treat.* 2007;102:283-8.
33. Julie Margenthaler, MD. Técnica de disección de ganglios linfáticos axilares. Up to date .17 Agust 2020
34. Tsai RJ, Dennis LK, Lynch CF y col. El riesgo de desarrollar linfedema del brazo entre los sobrevivientes de cáncer de mama: un metaanálisis de los factores de tratamiento. *Ann Surg Oncol* 2009; 16: 1959.
35. Kwan W, Jackson J, Weir LM y col. Morbilidad crónica del brazo después del tratamiento curativo del cáncer de mama: prevalencia e impacto en la calidad de vida. *J Clin Oncol* 2002; 20: 4242.

36. Ivens D, Hoe AL, Podd TJ, et al. Evaluación de la morbilidad por disección axilar completa. *Br J Cancer* 1992; 66: 136.
37. Lin PP, Allison DC, Wainstock J y col. Impacto de la disección de los ganglios linfáticos axilares en la terapia de pacientes con cáncer de mama. *J Clin Oncol* 1993; 11: 1536.
38. Pogson CJ, Adwani A, Ebbs SR. Seroma tras cirugía de cáncer de mama. *Eur J Surg Oncol* 2003; 29: 711.
39. Crane-Okada R, Wascher RA, Elashoff D, Giuliano AE. Morbilidad a largo plazo de la biopsia del ganglio centinela versus disección axilar completa para el cáncer de mama unilateral. *Ann Surg Oncol* 2008; 15: 1996.
40. Serralde-Vázquez M, Martín-Ramos J, Redondo-Santos F, Guerrero-Avenidaño G. Curvas dinámicas de perfusión y espectroscopia en correlación con el grado histológico tumoral (ScarffBloom-Richardson) en pacientes con carcinoma ductal invasivo. *Anales de Radiología México*. 2013;1:14-20.
41. Córdoba A, Ederra M, Amat I, Beloqui R, Miranda C, Zozaya E, et al. Sentinel node in breast cancer. Histological study of 67 cases. *Anales Sis San Navarra*. 2004;27(2):1-5.
42. Bernet L, Cano R, Bustamante M, Cordero JM. Evaluación intraoperatoria del ganglio centinela en carcinoma infiltrante de mama. *Rev Esp Patol*. 2002;35(3):325-300.

