

**Experiencia en el diagnóstico y tratamiento del Ganglio Centinela en  
cáncer de seno con el Postgrado de Cirugía General de la Universidad  
Nacional, en la clínica del Seno, durante el periodo 2010 - 2014.**

**Santiago Huertas Tafur  
Residente de Cirugía General**

**Facultad de Medicina  
Departamento de Cirugía  
Universidad Nacional de Colombia  
Bogotá – 2016**

**Experiencia en el diagnóstico y tratamiento del Ganglio Centinela en  
cáncer de seno con el Postgrado de Cirugía General de la Universidad  
Nacional, en la clínica del Seno, durante el periodo 2010 - 2014.**

**Santiago Huertas Tafur  
Residente de Cirugía General**

**Trabajo de grado  
para optar como título de: Especialista en Cirugía General**

**Tutor:  
Dr. Ramiro Sánchez**

**Facultad de Medicina  
Departamento de Cirugía  
Universidad Nacional de Colombia  
Bogotá – 2016**

## RESUMEN

La oncología ha presentado cambios especialmente en los últimos 30 años, logrando comprender el cáncer de seno como una entidad molecular y genética a partir de la biología tumoral. El ganglio centinela es una técnica que ha innovado el diagnóstico y tratamiento del cáncer de seno.

**Objetivo:** Establecer la importancia de la biopsia del ganglio centinela y su relación con la recaída axilar, en pacientes de la Clínica del Seno.

**Método:** Este estudio es de cohorte retrospectivo. Se observaron 783 pacientes con diagnóstico de cáncer de seno, de las cuales 158 pacientes fueron sometidas a biopsia de ganglio centinela. Las bases de datos donde se ubicaron estas pacientes comprendieron aquellas diagnosticadas desde el 01 de Enero de 2010 hasta el 31 de Diciembre del 2014.

**Resultados:** Las pacientes en su mayoría fueron estadíos tempranos IA y IIA. Los estadíos patológicos permanecieron iguales en los estadíos IA y IIA en el 71% y 60% de los casos. ( $p < 0.001$ ) El 55% de las pacientes sometidas a vaciamiento presentaron ganglios positivos. El 45% de las pacientes sometidas a ganglio centinela permanecieron negativas en el vaciamiento. No se observaron recaídas axilares en el 100% de los casos. No se observaron asociaciones estadísticamente significativas entre los ganglios positivos en el ganglio centinela y el tamaño tumoral ( $p > 0.740$ , grado de diferenciación ( $p > 0.33$ ), y el número de ganglios extraídos. ( $p > 0.36$ ).

**Conclusiones:** El ganglio centinela es una técnica diagnóstica y terapéutica que ha demostrado su efectividad en la Clínica del Seno, ubicada en la ciudad de Bogotá.

Palabras clave: ganglio centinela, vaciamiento ganglionar, receptor de membrana, Cáncer seno, estadíaje patológico.

## Abstract

Oncology has changed during the last 30 years. Breast cancer has turned into a genetic and molecular disease, based on tumor biology. SLND has innovated diagnosis and treatment for breast cancer.

**Objective:** Understand how important is SLND and its relationship with local recurrence in the Breast Clinic, located in Bogota, Colombia.

**Methods:** This is a cohort study. 783 patients had breast cancer, and of these patients, 158 had SLND. This population were diagnosed with breast cancer since 2010 until 2014.

**Results:** The patients were Stages IA and IIA. Pathologic staging continued being IA and IIA in 71% and 60%, respectively. ( $p > 0.001$ ). 55% of the ALND group had positive lymph nodes. 45% of the SLND group had negative lymph nodes in the ALND. There weren't local recurrences in 100% of the SLND group. There were no statistically significant differences among positive lymph nodes in SLND and tumor size ( $p > 0.74$ ), grade of differentiation ( $p > 0.33$ ), and axillary nodes removed ( $p > 0.36$ )

**Conclusions:** SLND has shown to be effective in the diagnosis and treatment of Breast cancer in the Breast Clinic, at Bogota, Colombia.

Key words: sentinel lymph node, axillary lymph node dissection, membrane receptor, breast cancer, pathologic staging.

## Contenido

1. Introducción.....	6
2. Problema.....	7
3. Justificación.....	8
4. Objetivos.....	10
4.1 Objetivo principal.....	10
4.2 Objetivos Específicos.....	10
5. Marco teórico.....	11
5.1. Definición:.....	11
5.2 Epidemiología:.....	11
5.3 Factores de riesgo:.....	12
5.4 Diagnóstico:.....	13
5.4.1 Ganglio Centinela:.....	14
5.4.1.2 El estudio Z0011 y otros estudios relacionados con ganglio centinela y vaciamiento axilar.....	15
6. Metodología.....	18
6.1 Análisis Estadístico.....	19
6.2 Consideraciones ético-legales:.....	19
7. Resultados.....	20
8. Discusión.....	43
9. Conclusiones.....	48
Bibliografía.....	50

## 1. Introducción

La oncología en general ha tenido un cambio fundamental en los últimos 30 años, dada principalmente por el entendimiento de la biología tumoral y el conocimiento adquirido a nivel genético y molecular<sup>1</sup>. Uno de los campos donde más se ha evidenciado este desarrollo es en el Cáncer de Seno, donde han surgido innovaciones y técnicas que han transformado su diagnóstico y tratamiento como lo ha sido la técnica del ganglio centinela. Técnica la cual además de tener una menor morbilidad, ha permitido entender mejor la anatomía y la biología de este tipo de neoplasia.<sup>2</sup> El manejo del cáncer de seno ha evolucionado a lo largo de estas dos últimas décadas, enfocado cada vez más en el manejo conservador, así la técnica del ganglio centinela hace parte de esta tendencia, con adecuado control locorregional, permitiendo a su vez un adecuado diagnóstico, estadificando esta patología con gran efectividad, sin necesidad de hacer vaciamiento en todos los casos.<sup>3</sup>

## **2. Problema**

Entender la importancia de la técnica del ganglio centinela en el diagnóstico y tratamiento del cáncer de seno a partir de la experiencia de los residentes de cirugía general en la Clínica del Seno en el período comprendido entre los años 2010-2014.

### 3. Justificación

El cáncer de seno es una entidad prevalente a nivel mundial. Se han estudiado ampliamente sus diferentes factores de riesgo y modalidades de tratamiento. La evaluación patológica de los nódulos linfáticos axilares es un importante componente de la estadificación del cáncer de seno. Durante décadas el tratamiento quirúrgico estándar consistía en la resección del tumor en el seno de manera radical o conservadora acompañado siempre del vaciamiento linfático axilar<sup>4</sup>. El mapeo y la escisión del ganglio centinela es ahora una técnica ampliamente empleada para estadificar dicho tumor y minimizar los efectos secundarios de la disección axilar completa<sup>5</sup>. Para el mapeo del ganglio centinela se puede utilizar material radioactivo (Tc99) o el método colorante con azul patente de isosulfan. En la CLÍNICA DEL SENO IPS LTDA. se utilizan las dos técnicas simultáneamente lo que garantiza una certeza cercana al 98% en la detección de dicho ganglio. Los ganglios centinelas son evaluados minuciosamente en la histología e informan macrometástasis (>0.2 cm), micrometástasis (<0.2cm), células tumorales aisladas detectadas solo por inmunohistoquímica o completamente negativos<sup>5</sup>. Cuando hay macrometástasis en general se prefiere completar el vaciamiento axilar. Las células aisladas al parecer no tienen repercusiones en el pronóstico general y con respecto a la micrometástasis han surgido polémicas después de la publicación del estudio Z0011.

El estudio Z0011 ha permitido comprender cómo el ganglio centinela identifica un grupo específico de pacientes que a pesar de tener



micrometástasis no requieren vaciamiento axilar posterior, demostrando su efectividad en el pronóstico de las pacientes. Este estudio permite demostrar cómo la técnica del ganglio centinela es efectiva y demuestra su impacto en la recaída axilar. La técnica del ganglio centinela ha brindado un campo amplio de opciones de diagnóstico y tratamiento. Realizar este estudio en Colombia es fundamental para entender el comportamiento del cáncer de seno en una institución particular.

## **4. Objetivos**

### **4.1 Objetivo principal**

- Establecer la importancia de la biopsia del ganglio centinela y su relación con la recaída axilar, en pacientes de la Clínica del Seno.
- Correlacionar la biología molecular del tumor con la presencia del ganglio centinela en la Clínica del Seno.

### **4.2 Objetivos Específicos**

1. Identificar el tipo de cáncer más frecuente en una población atendida en la Clínica del Seno, durante el período Enero 01/2010 a Diciembre 31/2014.
2. Analizar la relación entre el estadije clínico y la positividad del ganglio centinela.
3. Determinar la relación entre los pacientes sometidos a adyuvancia, neoadyuvancia con los resultados del ganglio centinela.
4. Identificar la relación los pacientes HER2 positivos con la positividad del ganglio centinela
5. Reconocer los pacientes en quienes su enfermedad progresó y a su vez fueron sometidos al ganglio centinela.
6. Aparición de ganglios positivos en el seguimiento en axila inicialmente negativa con la técnica del ganglio centinela.

## **5. Marco teórico**

### **5.1. Definición:**

El cáncer de seno es una lesión maligna epitelial derivada de la unidad ducto lobulillar terminal. El cáncer de seno microinvasivo es aquella lesión invasiva epitelial derivada de la unidad anteriormente mencionada que no ocupa más de 0.1 cm, extendiéndose más allá del componente in situ (Carcinoma ductal o lobulillar in situ). El cáncer de seno invasivo más frecuente es el ductal, y le sigue el lobulillar. Usualmente el lobulillar suele ser más bilateral y multifocal. En orden de frecuencias los otros tipos cáncer invasivos son : Tubular, cribiforme, mucinoso, micropapilar, medular, metaplásico, apocrino, neuroendocrino, papilar, papilar intraquístico, secretor, adenoide quístico, e inflamatorio.<sup>3</sup>

### **5.2 Epidemiología:**

El cáncer de seno es una de las principales causas de mortalidad a nivel mundial. En Estados Unidos ha sido el cáncer más prevalente en mujeres, durante el año 2015, mientras que en hombres es poco usual. La incidencia de esta neoplasia en los Estados Unidos, es de 124.8 por cada 100,000 habitantes, lo cual corresponde al 14% de todas las neoplasias.<sup>4</sup> La edad promedio es de 61 años, y la mortalidad reportada durante el período 2008-2012 fue de 21.9 por cada 100,000 habitantes por año.<sup>4</sup> En Suramérica el cáncer de seno es ligeramente menos prevalente que en Norteamérica con una incidencia de 52.1 por cada 100000 habitantes y una mortalidad de 14 por cada 100000 habitantes.<sup>5</sup>

En Colombia, se ha reportado el cáncer de seno como la neoplasia más común en mujeres, cada año más de 8686 mujeres desarrollan la enfermedad y la probabilidad de morir por esta enfermedad es aproximadamente 1 en 50.<sup>6</sup>

### **5.3 Factores de riesgo:**

Existen varios factores de riesgo para desarrollar el cáncer de seno ya que es una enfermedad multifactorial. Abarca desde causas genéticas hasta el estilo de vida. La edad es uno de los factores más importantes; a mayor edad hay mayor riesgo de presentar cáncer de seno.<sup>4</sup> Usualmente el envejecimiento celular se asocia con mayor cantidad de mutaciones. Eso no implica que todas las mujeres de la misma edad tengan el mismo riesgo de presentar una neoplasia, especialmente en la glándula mamaria. Es así como hay que comprender esta entidad, y entender como todos los factores de riesgo se integran para producir la malignidad.

Las alteraciones genéticas que contribuyen al riesgo de la enfermedad son: 1). Un aumento en la incidencia de tumores de índole ginecológica en pacientes con historia familiar. 2). Múltiples miembros familiares afectados por el cáncer de mama y otros tumores. 3). Un patrón autosómico dominante en la presencia de estos tumores. Con estos principios se han estudiado diferentes elementos genéticos tales como mutaciones en los genes BRCA1 y BRCA2.<sup>4</sup> De esto también se infiere diferentes síndrome heredofamiliares como son: Síndrome de Lynch, Cowden, o Peutz – Jeghers. La historia familiar del cáncer de seno es un aspecto muy importante. Las mujeres cuyas madres, hermanas, o hijas padecen esta neoplasia tienen mayor riesgo de presentarla, especialmente si su diagnóstico fue antes de los 50 años de edad. La ventana estrogénica explica diferentes factores de riesgo. Se define como el tiempo en que la mujer está expuesta a hormonas sintetizadas por sus ovarios. Por ende, la menarquia temprana y la menopausia tardía son factores de mayor riesgo para el cáncer de mama. Esto

también se relaciona con la mujer multípara y lactante. Estas características protegen a la mujer evitando un mayor número de ciclos menstruales. Hay factores relacionados con cambios histológicos del seno; estos incluyen la hiperplasia con atipia, carcinoma lobulillar o ductal in situ.<sup>4</sup> Las pacientes sometidas a radioterapia, como ocurre en aquellas con diagnóstico de enfermedad de Hodgkin u otros tumores, presentan un mayor riesgo. Hay otros factores relacionados con el estilo de vida como son el sobrepeso, uso de terapia hormonal, sedentarismo, y abuso del alcohol, que aumentan el riesgo de presentar enfermedad neoplásica del seno.

#### **5.4 Diagnóstico:**

El Cáncer de seno es usualmente diagnosticado por medio del examen clínico, confirmado por imágenes, y se corrobora por medio de una biopsia. Usualmente la técnica utilizada es la aguja tru-cut. A diferencia de la biopsia por aguja fina, esta permite una muestra suficiente, y diagnostica tanto un carcinoma invasivo como in situ.<sup>7</sup> El riesgo de falsos negativos en pacientes sometidos a biopsia trucut es aproximadamente del 2%, pero a pesar de esto se debe hacer un seguimiento estricto a las lesiones.<sup>8</sup> La clínica es muy importante, y en algunos casos puede ocurrir discordancia entre el examen y el estudio histológicos. En estos casos es mejor realizar una biopsia escisional.<sup>7</sup> De tal manera es fundamental conocer el estadio de la enfermedad, lo cual es un aspecto totalmente clínico, para determinar la conducta a seguir. Posterior al estadiaje clínico las pacientes deben ser sometidas a mamografía, ecografía, resonancia magnética (si lo amerita), y biopsia<sup>7, 8</sup>.

El tamizaje en el cáncer de seno suele realizarse con mamografía. Usualmente se recomienda en pacientes mayores de 50 años para la detección del cáncer de seno. Aunque la sociedad Americana del Cáncer (ACS) la recomienda en pacientes entre los 40-49 años de edad.<sup>7</sup> Esta prueba ha permitido detectar la enfermedad en estadios iniciales. En

algunos casos puede haber falsos negativos debido a senos densos, calidad técnica subóptima, y errores en la interpretación.<sup>7</sup>

#### **5.4.1 Ganglio Centinela:**

Es necesario conocer cuales son las estaciones axilares, para comprender el concepto del ganglio centinela. Los ganglios axilares se dividen en 3. En el grupo I se encuentran los ganglios laterales al músculo pectoral menor, el grupo II son aquellos ganglios ubicados en la región posterior del músculo pectoral menor; El grupo III son los ganglios mediales al pectoral menor. El ganglio centinela es el primer nódulo al cual se disemina el tumor primario inicialmente.<sup>6</sup> Esto implica que usualmente el tumor primario compromete los ganglios ubicados en la estación I. El ganglio centinela ha sido recientemente adoptado como una técnica útil para determinar los ganglios positivos en el cáncer de seno. Su técnica implica el uso de la sustancia radioactiva tecnecio 99 o colorante linfotrópico azul patente de isosulfán. Se ha observado que el diagnóstico es más efectivo con el uso de dos sustancias. La técnica usa diferentes formas de aplicar los trazadores: Peritumoral, subcutánea, e intradérmica. Existe una tendencia para hacerla subareolar, que requiere mayor masaje, pero permite extender el trazador a través del plexo linfático de Sappey, y que converge con las otras redes linfáticas en el ganglio centinela. El tecnecio 99 suele aplicarse 2 a 24 horas antes del procedimiento.<sup>7</sup> El azul patente suele aplicarse intraoperatoriamente y se realiza un masaje del seno por un período de 2 a 5 minutos. La cantidad de azul es de 1-2 mL no diluido o 2 mL diluidos en solución salina para obtener un volumen de 5 mL. El ganglio centinela se identifica al incidir la axila e identificar los ganglios teñidos de azul. Si la técnica se acompañó del uso del radioisótopo se identifica el conteo de radiofrecuencia detectado por la gammasonda.<sup>7</sup> La cantidad de ganglios axilares positivos es el factor pronóstico más importante en el cáncer de seno.<sup>5</sup> La técnica más usada para mejorar el pronóstico de los pacientes siempre ha sido el vaciamiento axilar. En diferentes estudios se ha observado que la recurrencia locorregional en pacientes sometidos tanto a vaciamiento

como ganglio centinela es baja. Incluso, al realizar vaciamiento axilar en todos los pacientes puede tener mayor morbilidad y predisponer a linforrea. Es por ello, que el ganglio centinela se ha instaurado como técnica idónea para aquellos pacientes con ganglios axilares clínicamente negativos y parámetros favorables del tumor primario.<sup>7, 9</sup>

#### **5.4.1.2 El estudio Z0011 y otros estudios relacionados con ganglio centinela y vaciamiento axilar**

El ganglio centinela ha impactado en el manejo de pacientes con cáncer de seno cuyo examen físico descarta la presencia de ganglios axilares comprometidos. Este ganglio ha demostrado ser un método que permite predecir de manera muy acertada el pronóstico de las pacientes.<sup>5</sup>

Los estudios reportados hasta la fecha, se han enfocado en los hallazgos del vaciamiento axilar, como método de control regional, mejorando la sobrevida de los pacientes.<sup>9</sup> Estos estudios, han comparado el ganglio centinela con el vaciamiento axilar, observando mejores resultados con la técnica de ganglio centinela mediante el azul patente de isosulfan. Esta técnica ha permitido detectar la menor cantidad de ganglios comprometidos posibles, y mediante técnicas de inmunohistoquímica permite determinar micrometástasis. Como se mencionó anteriormente, el ganglio centinela es un método efectivo para encontrar los ganglios comprometidos en la estación I. Pero no siempre la ausencia de ganglios comprometidos en la estación I, descartan la presencia de ganglios comprometidos en la estación II y III <sup>10,11,12</sup>.

El vaciamiento ganglionar usualmente abarca la estación I y II. En el estudio de Veronesi y col (1987)<sup>13</sup>, demostraron, que el porcentaje de ganglios afectados en la estación III es de aproximadamente 2-3%.<sup>11</sup> El vaciamiento axilar comprende aproximadamente 10-20 ganglios mientras que el ganglio centinela encuentra en promedio 3-5 ganglios biológicamente importantes.<sup>12</sup> Los estudios previos han demostrado que no es necesario realizar vaciamiento axilar en casos selectos cuyo

ganglio centinela ha sido positivo (Positivo para micrometástasis o células tumorales aisladas).

El estudio Z0011, fue enfocado en pacientes con estadíaje clínico I y II, cuyo objetivo principal fue encontrar la sobrevida en los pacientes sometidos a ganglio centinela comprometido con método de hematoxilina y eosina, dividido en tres grupos: 1). Pacientes que no fueron sometidos a vaciamiento, 2). Pacientes sometidos a vaciamiento axilar, 3). Pacientes no sometidos a radioterapia de tercera línea. Otro de los principales objetivos, también fue determinar el porcentaje de recurrencia locorregional, cuya finalidad era demostrar que los pacientes no sometidos a vaciamiento, y con ganglio centinela positivo podrían tener una recurrencia locorregional mucho mayor <sup>11</sup>.

Los criterios de inclusión del estudio Z0011, que se tuvieron en cuenta fueron: pacientes mayores de 18 años de edad, estadificación T1 o T2 N0 M0, tratados con ganglio centinela y cirugía conservadora y tumorectomía con bordes negativos, pacientes sometidos a ganglio centinela con diagnóstico de cáncer de seno invasivo 60 días antes del procedimiento y con vaciamiento en los primeros 42 días después de haber realizado el ganglio centinela. Los criterios de exclusión fueron todas aquellas pacientes manejadas con quimio o hormonoterapia neoadyuvante, y ganglios positivos por medio de técnica de inmunohistoquímica, mujeres embarazadas o en proceso de lactancia. También se excluyeron pacientes con cáncer de seno bilateral, enfermedad multicéntrica, antecedente de cirugía axilar ipsilateral, prótesis prepectores, pacientes con alguna contraindicación para vaciamiento ganglionar y pacientes con más de 3 ganglios comprometidos en la técnica del ganglio centinela<sup>11</sup>.

En cuanto a la metodología de este estudio, fué estratificar diferentes variables tales como: Edad mayor a 50 años, presencia de receptores de estrógenos, tamaño tumoral entre 1 a 2 cm y realizaron seguimiento de las pacientes a un intervalo de 6 meses hasta completar 36 meses <sup>11</sup>.



Los resultados encontrados en el estudio Z0011, fueron muy importantes ya que permiten ver la técnica del ganglio centinela como un método diagnóstico y terapéutico equiparable al vaciamiento, encontrando que la recidiva locorregional, fue baja en los diferentes grupos de pacientes<sup>11</sup>. Esto se ha estudiado desde muchos años atrás, incluso en el estudio de Veronesi y col (2003) donde realizaron un seguimiento de 516 mujeres con tumores en estadios T1 aleatorizadas con ganglio centinela vs ganglio centinela más vaciamiento<sup>14</sup>. Este estudio demostró que no es necesario realizar vaciamiento si el ganglio centinela era negativo para metástasis. Comparando estos resultados con el estudio Z0011, los ganglios centinelas que tenían micrometástasis no representaban recurrencia considerable, lo cual demuestra que no existe un beneficio del vaciamiento ganglionar para pacientes con enfermedad metastásica temprana, es decir aquellas pacientes con micrometástasis o metástasis en células tumorales aisladas. Otros estudios evidencian, que en pacientes con ganglios clínicamente negativos, el ganglio centinela es el único ganglio comprometido en el 40-60% de los casos sometidos a esta técnica.<sup>15</sup>

El vaciamiento ganglionar, ha sido el tratamiento indicado para pacientes con ganglios axilares comprometidos, pero a pesar de esto se han realizado estudios antes del Z0011 que identifican recurrencia locorregional baja en pacientes solamente sometidos a ganglio centinela. Desafortunadamente estos estudios no presentaron, criterios de inclusión muy claros y además había diferentes factores de confusión como fue el tamaño pequeño de los ganglios comprometidos en el ganglio centinela vs vaciamiento o tamaño de muestra insuficiente entre otros<sup>11</sup>.

En el momento, se está intentando encontrar métodos que permitan establecer el riesgo de recaída axilar posterior al tratamiento con la técnica del ganglio centinela por medio de normogramas, relacionando el tamaño del tumor, de la adenopatía, cantidad de ganglios positivos,

invasión linfovascular, y extensión extranodal. Estos normogramas permiten identificar aquellos pacientes con riesgo de tener ganglios no centinelas comprometidos. Teniendo en cuenta el riesgo de ganglios no centinelas comprometidos, la recurrencia sigue siendo baja, y por lo tanto no necesariamente estos ganglios comprometidos van a desarrollar enfermedad clínicamente detectable<sup>16, 17</sup>. El estudio Z0011 ha brindado información muy valiosa pero se debe estudiar si omitir el vaciamiento ganglionar, a largo plazo, muestra beneficios en la supervivencia.<sup>11</sup>

## **6. Metodología**

Este estudio, es un estudio de tipo cohorte retrospectiva, que busca identificar la relación entre el ganglio centinela con las siguientes variables: Estadiaje clínico, adyuvancia o neoadyuvancia, HER2, recaída axilar, tasa de supervivencia. En la clínica del seno durante un periodo de 5 años (01 de Enero 2010 hasta el 31 de Diciembre del 2014).

Se realizó, una búsqueda en base de datos de pacientes atendidas en la clínica del Seno, entre el 01 de Enero 2010 hasta el 31 de Diciembre del 2014. Obteniendo un total de 783, de las cuales 158 pacientes, cumplieron con los criterios de inclusión.

Los criterios de inclusión de las pacientes para este estudio fueron:

- Todas las pacientes de todas las edades con cáncer de seno, que fueron sometidas a biopsia del ganglio centinela en un período desde Enero 01/2010 a Diciembre 31/2014.

Los criterios de exclusión:

- Pacientes que no tuvieron un período de seguimiento mayor de 6 meses.

## **6.1 Análisis Estadístico**

Las variables cuantitativas se presentara en forma de promedios y desviación estándar, mientras que las variables cualitativas se presentan en forma de porcentajes y números absolutos.

Para buscar asociación entre las variables cualitativas se utilizara un chi cuadrado y se tendrá en cuenta un valor de P menor a 0.05.

Se emplearán las medidas estadísticas necesarias para estudiarla asociación entre las variables clínicas y de seguimiento encontradas en las bases de datos con la biopsia del ganglio centinela. Se usarán valores de  $P < 0.05$  e intervalos de confianza 95% para observar significado estadístico.

## **6.2 Consideraciones ético-legales:**

Consideraciones Ético-Legales durante el estudio, no se requiere consentimiento informado ya que se recolectaron los datos a partir de la base de datos de la institución, además los pacientes no fueron sometidos a ningún tipo procedimiento durante la elaboración del trabajo. Según la resolución No. 008430 de 1993 del Ministerio de Salud en su artículo 11, el presente estudio es catalogado como de riesgo mínimo, ya que no se empleó ningún tipo de intervención quirúrgica ni medicamentos, solamente el estudio se basó en la recolección de base de datos de la clínica del Seno.

## 7. Resultados

Se obtuvo un total de 783 pacientes atendidas en la clínica del Seno, entre el 01 de Enero 2010 hasta el 31 de Diciembre del 2014, de las cuales 158 pacientes, cumplieron con los criterios de inclusión. Realizando así, el análisis de las siguientes variables, relacionadas a continuación:

- **Grupo de edad y la prevalencia de Cáncer de seno:**

Se encontró, mayor prevalencia del grupo posmenopáusico con un 43.67 % (69 pacientes de 158), cuya edad oscila entre los 55 – 70 años de edad. La menor prevalencia corresponde al grupo premenopáusico con un porcentaje del 5.7% (9 pacientes de 158), cuya población son aquellas pacientes menores de 45 años. Ver tabla 1.

<b>GRUPO EDAD</b>	<b>FRECUENCIA</b>	<b>PORCENTAJE</b>	<b>ACUMULATIVO</b>
PREMENOPÁUSICO	9	5.7	5.7
PERIMENOPAUSICO	44	27.85	33.54
POSMENOPÁUSICO	69	43.67	77.22
ANCIANOS	36	22.78	100
TOTAL	158	100	

Tabla 1.

- **Frecuencia de los Estadios de Cáncer de seno:**

Se encontró que, los estadios clínicos más frecuentes son el IIA con un 50% (79 pacientes de 158) de los casos y el IA con un 43.04% (68 pacientes de 158). Usualmente el ganglio centinela se realiza en pacientes con estadios clínicos tempranos. Los estadios con menor prevalencia fueron los IIB y IIIB, correspondiendo a un 1.27% (2 pacientes) de los casos. Ver tabla 2.

ESTADIO	FRECUENCIA	PORCENTAJE	ACUMULADO
0	4	2,53	2,53
IA	68	43,04	45,57
IB	3	1,9	47,47
IIA	79	50	97,47
IIB	2	1,27	98,73
IIIB	2	1,27	100
TOTAL	158	100	

Tabla 2.

- **Relación entre los Estadios clínicos del Cáncer de seno y grupos de edad:**

La mayoría de las pacientes con carcinomas in situ, o estadios 0 corresponden a pacientes posmenopáusicas en un 75% de los casos ( 3 de 4 pacientes con estadio 0). Las pacientes presentaron una prevalencia parecida de estadios IA y IIA correspondiente a 48.53% (33 de 68 pacientes) y 40.51% (32 de 79 pacientes) respectivamente. En toda la cohorte de pacientes solamente hubo 2 pacientes estadios IIB y IIIB. En el IIB solamente se encontraron pacientes posmenopáusicas y ancianas con ganglios clínicamente dudosos, motivo por el cual se decide realizar dicho

procedimiento. El grupo IIIB correspondió a pacientes perimenopáusicas con enfermedad de Paget sin masa palpable pero con evidencia de inversión del pezón y ulceración sin ganglios palpables. Sin embargo esta diferencia no fue estadísticamente significativa (Chi-cuadrado P-valor; 0.31). Ver tabla 3.

ESTADIO CÍNICO	Premenopausico	Perimenopausico	Pos menopausico	Ancianos	Total
0	1	0	3	0	4
	25	0	75	0	100
IA	3	18	33	14	68
	4,41	26,47	48,53	20,59	100
IB	0	1	0	2	3
%	0	33,33	0	66,67	100
IIA	5	23	32	19	79
%	6,33	29,11	40,51	24,05	100
IIIB	0	0	1	1	2
%	0	0	50	50	100
IIIB	0	2	0	0	2
%	0	100	0	0	100
Total	9	44	69	36	158
%	5,7	27,85	43,67	22,78	100

Tabla 3.

- **Relación entre los Estadios patológicos del Cáncer de seno y grupos de edad:**

El 50.68% (37 de 73 pacientes) de los pacientes con estadio patológico IA corresponde a mujeres posmenopáusicas. La mayor parte de las pacientes estadio IIA también correspondieron a pacientes posmenopáusicas, al igual que las pacientes con estadio IIB, correspondiendo al 42.11% (8 de 19 pacientes) de los casos. Las mujeres premenopáusicas presentaron la menor cantidad de pacientes de cada estadio patológico. Estas proporciones no presentaron diferencias estadísticas (P-valor 0.69). Ver tabla 4.

PATOLÓGICO	Pos				Total
	Premenopausico	Perimenopausico	menopausico	Ancianos	
IA	4	18	37	14	73
%	5,48	24,66	50,68	19,18	100
IIA	4	19	24	18	65
%	6,15	29,23	36,92	27,69	100
IIB	1	7	8	3	19
%	5,26	36,84	42,11	15,79	100
Total	9	44	69	35	157
%	5,73	28,03	43,95	22,29	100

Tabla 4.

- **Relación entre los Estadios clínicos del Cáncer de seno y el Estadio patológico:**

La mayoría de las pacientes con estadio clínico IA, permanecieron con estadio patológico IA en el 71.21% (47 de 66 pacientes) de los casos. La

mayoría de los pacientes IIA permanecieron con estadio patológico IIA en el 60.29% (41 de 68 pacientes) de los casos. Los pacientes con estadios mas avanzados no progresaron en su estadio patológico; Los estadios IIB permanecieron IIB en el 50% (1 de 2 pacientes) de los casos, y los restantes disminuyeron su estadiaje patológico a IA. Las pacientes con estadio IIIB disminuyeron a IA en el 100% de los casos (2 de 2 pacientes). (Chi-cuadrado P-valor: 0.001). Ver tabla 5.

	EP	EP	EP	EP
ESTADIO CLINICO	IA	IIA	IIB	Total
<b>0</b>	1	2	1	4
<b>%</b>	25	50	25	100
<b>IA</b>	47	14	5	66
<b>%</b>	71,21	21,21	7,58	100
<b>IB</b>	1	1	0	2
<b>%</b>	50	50	0	100
<b>IIA</b>	18	41	9	68
<b>%</b>	26,47	60,29	13,24	100
<b>IIB</b>	1	0	1	2
<b>%</b>	50	0	50	100
<b>IIIB</b>	2	0	0	2
<b>%</b>	100	0	0	100
<b>Total</b>	70	58	16	144

Tabla 5.



- **La frecuencia de los diferentes tipos de Cáncer de seno:**

El tipo de cancer más frecuente fue el canalicular o ductal infiltrante con un porcentaje del 64.56% (102 de 158 pacientes). En orden de prevalencia se observan El canalicular, lobulillar, y ductal in situ. Ver tabla 6.

TIPO DE CANCER	FRECUENCIA	%
CANALICULAR	102	64,56
COLOIDE	3	1,9
DUCTAL IN SITU	15	9,49
LOBULILLAR	21	13,29
MEDULAR	2	1,27
OTROS	10	6,33
PAPILAR	5	3,16
<b>Total</b>	<b>158</b>	<b>100</b>

Tabla 6.

- **Tamaño tumoral patológico:**

El tamaño tumoral mínimo fue de 0,3cm y máximo 7 cm. Ver tabla 7.

VARIABLE	OBSERVADOS	PROMEDIO	STD. DEV.	MIN	MAX
<b>Tamaño tumoral</b>	157	1,727197	1,042865	0,3cm	7

Tabla 7.

- **La frecuencia de los diferentes tamaños tumorales encontrados en patología :**

Las dimensiones del tumor en general fueron pequeñas, la mayor prevalencia fueron aquellos tumores de 1 a 2 cm en el 48.1% (76 de 158 pacientes) de los casos, y en segundo lugar los tumores menores de 1 cm con un 27.22% (43 de 158 pacientes). Los tumores mayores de 4 cm correspondieron al porcentaje más bajo, 3.16% (5 de 158 pacientes). Ver tabla 8.

<b>TAMAÑO TUMORAL</b>	<b>FRECUENCIA</b>	<b>%</b>
<b>MENORES A 1 CM</b>	43	27,22
<b>ENTRE 1 Y 2 CMS</b>	76	48,1
<b>ENTRE 2 Y 4 CMS</b>	34	21,52
<b>MAS DE 4 CENTIMETROS</b>	5	3,16
<b>Total</b>	158	100

Tabla 8.

- **Relación entre el tamaño tumoral y la presencia de ganglios positivos:**

La mayoría de las pacientes, a pesar del tamaño tumoral, tuvieron ganglios negativos.

El grupo que presentó, mayor cantidad de ganglios positivos fueron aquellos tamaños entre 1 y 2 cm, para un total de 55.1% (27 de 76 pacientes) de todos los pacientes con ganglios positivos. Los pacientes con una menor cantidad de ganglios positivos fueron aquellos tumores con un tamaño mayor de 4 cm, correspondiente al 2.04% (1 de 5 pacientes). Estas diferencias no presentaron diferencias estadísticas (P-valor: 0.744). Ver tabla 9.

TAMAÑO TUMORAL	GANGLIO CENTINELA		Total
	NEGATIVO	POSITIVO	
<b>MENORES A 1 CM</b>	31	12	43
%	28,44	24,4	27,22
<b>ENTRE 1 Y 2 CMS</b>	49	27	76
%	44,95	55,1	48,1
<b>ENTRE 2 Y 4 CMS</b>	25	9	34
%	22,94	18,37	21,52
<b>MAS DE 4 CENTIMETROS</b>	4	1	5
%	3,67	2,04	3,16
<b>Total</b>	109	49	158
<b>% Total</b>	100	100	100

Tabla 9.

- **La presencia de ganglios centinela según el grupo de edad:**

En mujeres premenopáusicas el 66.67% no presentaron ganglios positivos (6 de 9 pacientes). Las mujeres perimenopáusicas también presentaron una mayor cantidad de ganglios negativos, correspondiendo al 62.79% (27 de 43 pacientes) .Las mujeres ancianas de igual manera, en un 75% de los casos presentaron ganglios negativos (27 de 36 pacientes). El valor de p identifica que la variable ganglios positivos no se asocia a la edad, y la mayoría de pacientes en cada grupo tuvieron ganglio centinela negativo. El valor de P del chi-cuadrado para estas proporciones no mostro diferencias estadísticamente significativas (P-valor: 0.79). Ver tabla 10.

GRUPO EDAD	GANGLIOS POSITIVOS EN GANGLIO CENTINELA				TOTAL
	0	1	2	3	
<b>PREMENOPÁUSICO</b>	6	3	0	0	9
%	66.7	33.3	0.00	0.00	100.00
<b>PERIMENOPÁUSICO</b>	27	13	3	0	43
%	62.79	30.23	6.98	0.00	100.00
<b>POSMENOPÁUSICO</b>	49	13	5	2	69
%	71.01	18.84	7.25	2.9	100.00
<b>ANCIANAS</b>	27	7	1	1	36
%	75.00	19.44	2.78	2.78	100.00
<b>TOTAL</b>	109	36	9	3	157
<b>% TOTAL</b>	69.43	22.93	5.73	1.91	100.00

Tabla 10.

- **Seguimiento en años:**

El seguimiento mínimo de todas las pacientes fue de 6 meses y máximo de 6 años. Ver Tabla 11.

VARIABLE	OBSERVADOS	PROMEDIO (AÑOS)	DESVIACIÓN ESTÁNDAR	MÍNIMO	MÁXIMO
<b>SEGUIMIENTO</b>	158	3.14	1.53	0.5	6

Tabla 11.

- **Diagnóstico del Cáncer de seno, mediante imágenes diagnosticas:**

El 19.62% (31 de 158 pacientes) de las pacientes tuvieron diagnóstico exclusivamente por imágenes, el 80% tuvo diagnóstico por examen físico e imágenes (127 de 158 pacientes). Ver tabla 12.

<b>EXAMEN POR IMÁGENES</b>	<b>OBSERVADOS</b>	<b>PORCENTAJE</b>	<b>ACUMULADO</b>
<b>Mixto</b>	127	80,38	80,38
<b>Exclusivo</b>	31	19,62	100
<b>Total</b>	158	100	

Tabla 12.

- **Grado de diferenciación:**

Se observó, que el 51.9% (82 de 158 pacientes) tienen un grado de diferenciación moderado o grado II. El porcentaje de pacientes con buena y mala diferenciación es igual, correspondiendo al 24.05% (38 de 158 pacientes). Ver tabla 13

<b>GRADO DE DIFERENCIACIÓN</b>	<b>OBSERVADOS</b>	<b>PORCENTAJE</b>	<b>ACUMULADO</b>
<b>Buena</b>	38	24,05	24,05
<b>Mala</b>	38	24,05	48,1
<b>Moderada</b>	82	51,9	100

<b>Total</b>	158	100	
--------------	-----	-----	--

Tabla 13.

- **La relación entre el grado de diferenciación y la presencia de ganglio centinela:**

Ocurre una mayor proporción de ganglios positivos en pacientes con grado moderado de diferenciación correspondiendo al 35.8% (29 de 81 pacientes) en comparación con 26.32% (10 de 38 pacientes) en las pacientes con tumores mal diferenciados. El porcentaje de ganglios negativos permanece mayor a pesar del grado de diferenciación. En las pacientes con grado de diferenciación bueno, moderado, y malo no hay ganglios positivos en el 76.32% (29 de 38), 64.2% (52 de 81), y 73.68% (28 de 38) de los casos, respectivamente. (P-valor: 0.33). Ver tabla 14.

<b>GRADO DE DIFERENCIACIÓN</b>	<b>GANGLIO CENTINELA</b>		<b>TOTAL</b>
	<b>Negativo</b>	<b>Positivo</b>	
<b>BUENA</b>	29	9	38
<b>%</b>	76,32	23,68	100
<b>MALA</b>	28	10	38
<b>%</b>	73,68	26,32	100
<b>MODERADA</b>	52	29	81
<b>%</b>	64,2	35,8	100
<b>TOTAL</b>	109	48	157
<b>%</b>	69,43	30,57	100

Tabla 14.

- **Ganglios extraídos en la técnica de Ganglio centinela:**

La mayor cantidad de pacientes con un ganglio extraído en la técnica del ganglio centinela corresponde al 41.14% (65 de 158). A medida que el número de ganglios extraídos aumentaba el porcentaje de pacientes es más pequeño. Las pacientes con 2 ganglios extraídos corresponde al 28.48% (45 de 158), con 3 ganglios el 17.09% (27 de 158), y con más de 3 el 13.29% (21 de 158). Ver tabla 15.

<b>EXTRAIDOS</b>	<b>OBSERVADOS</b>	<b>PORCENTAJE</b>	<b>ACUMULADO</b>
<b>1</b>	65	41,14	41,14
<b>2</b>	45	28,48	69,62
<b>3</b>	27	17,09	86,71
<b>MAS DE TRES</b>	21	13,29	100
<b>TOTAL</b>	158	100	

Tabla 15.

- **Presencia de ganglios positivos:**

Esta tabla demuestra cuantos pacientes tienen ganglios positivos. Como se puede observar el 31% (49 de 158 pacientes) de la cohorte de pacientes presentó positividad. La mayoría de las pacientes tuvieron ganglios negativos, con un 68.99% (109 de 158). De las pacientes con ganglios positivos, a la mayoría se le extrajo un ganglio positivo, correspondiendo al 22.78% (36 de

158).Las pacientes con 2 ganglios positivos corresponden al 5.7% (9 de 158), y las pacientes con 3 ganglios positivos corresponden al 1.9% (3 de 158 pacientes). Las pacientes con la mayor cantidad de ganglios positivos, son el grupo más pequeño correspondiendo al 0.63% (1 de 158 pacientes) de los pacientes. Ver tabla 16.

<b>GRUPO DE GANGLIOS POSITIVOS</b>	<b>OBSERVADOS</b>	<b>PORCENTAJE</b>	<b>ACUMULADO</b>
<b>0</b>	109	68,99	68,99
<b>1</b>	36	22,78	91,77
<b>2</b>	9	5,7	97,47
<b>3</b>	3	1,9	99,37
<b>MAS DE TRES</b>	1	0,63	100
<b>TOTAL</b>	158	100	

Tabla 16.

- **La relación entre ganglios extraídos y la cantidad de ganglios positivos:**

Se encontró que, los pacientes con un ganglio extraído en el 66.15% (43 de 65) presentaron, cero (0) ganglios positivos. Las pacientes con mayor cantidad de ganglios extraídos permanecieron con negatividad en el 80.95% (17 de 21).En cada grupo de ganglios extraídos el mayor porcentaje siempre correspondió a ganglios negativos. En la tabla también se observa que a pesar de la cantidad de ganglios extraídos a medida que hay más ganglios



positivos hay una menor cantidad de pacientes con mayor cantidad de ganglios positivos. Sin embargo estas diferencias no fueron estadísticamente significativas (P-valor: 0.36). Ver tabla 17.

GANGLIOS EXTRAIDOS	GANGLIOS POSITIVOS					Total
	0	1	2	3	4	
<b>1</b>	43	19	3	0	0	65
%	66,15	29,23	4,62	0	0	100
<b>2</b>	32	9	2	1	1	45
%	71,11	20	4,44	2,22	2,22	100
<b>3</b>	17	5	3	2	0	27
%	62,96	18,52	11,11	7,41	0	100
<b>4</b>	17	3	1	0	0	21
%	80,95	14,29	4,76	0	0	100
<b>Total</b>	109	36	9	3	1	158
%	68,99	22,78	5,7	1,9	0,63	100

Tabla 17.

- **La presencia de receptores estrogénicos:**

El 87.97% de las pacientes fueron positivas para receptores de estrógenos (139 de 158). El 8.86% fueron negativas para receptores de estrógenos (14 de 158). Ver tabla 18

RECEPTORES ESTRÓGENOS	OBSERVADOS	PORCENTAJE	ACUMULADO
-	5	3,16	3,16
<b>NO</b>	14	8,86	12,03
<b>SI</b>	139	87,97	100

<b>Total</b>	158	100	
--------------	-----	-----	--

Tabla 18.

- **La presencia de receptores progestágenos:**

Se observó, de igual manera un porcentaje alto de pacientes positivas para receptores de progestágenos, correspondiendo al 84.81% (134 de 158). El 12.03% (19 de 158) fueron negativas para receptores de progestágenos. Ver tabla 19.

<b>RECEPTORES DE PROGESTÁGENOS</b>	<b>OBSERVADOS</b>	<b>PORCENTAJE</b>	<b>ACUMULADO</b>
-	5	3,16	3,16
<b>NO</b>	19	12,03	15,19
<b>SI</b>	134	84,81	100
<b>Total</b>	158	100	

Tabla 19.

- **Relación entre ganglios positivos y receptores estrogenicos:**

El 31.16% (43 de 138) de las pacientes con receptores positivos presentaron ganglios positivos. El porcentaje de pacientes de ganglios negativos es considerable para ambos grupos, correspondiendo al 64.29% (9 de 14) de las pacientes con receptores negativos y 68.84% (95 de 138) de las pacientes

con receptores positivos. A pesar de lo anterior, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas (P-valor: 0.3). Ver tabla 20.

	GANGLIOS POSITIVOS		
RECEPTORES ESTRÓGENOS	NO	SI	TOTAL
-	5	0	5
%	100	0	100
<b>NO</b>	9	5	14
%	64,29	35,71	100
<b>SI</b>	95	43	138
%	68,84	31,16	100
<b>Total</b>	109	48	157
%	69,43	30,57	100

Tabla 20.

- **Relación entre ganglios positivos y receptores de progesterona:**

La mayor parte de las pacientes presentaron ganglios negativos. Las pacientes con receptores de progesterona negativos tuvieron ganglios negativos en el 63.16% (12 de 19 pacientes) de los casos. El 69.17% (92 de 133) de las pacientes con receptores positivos tuvieron ganglios negativos. El 36.84% (7 de 19) y el 30.83% (41 de 133) tuvieron ganglios positivos respectivamente. De forma similar a los receptores de estrógenos, en esta

tabla tampoco se encuentran diferencias estadísticas (P-valor: 0.28). Ver tabla 21.

	<b>GANGLIOS POSITIVOS</b>		
<b>RP</b>	<b>NO</b>	<b>SI</b>	<b>TOTAL</b>
-	5	0	5
%	100	0	100
<b>NO</b>	12	7	19
%	63,16	36,84	100
<b>SI</b>	92	41	133
%	69,17	30,83	100
<b>Total</b>	109	48	157
%	69,43	30,57	100

Tabla 21.

- **Presencia de receptores HER2:**

El 76.58% (121 de 158) de las pacientes fueron negativas para receptores HER2. El 16.46% (26 de 158) fueron positivas para receptores HER2. Ver tabla 22.

<b>HER2</b>	<b>OBSERVADOS</b>	<b>PORCENTAJE</b>	<b>ACUMULADO</b>
-	11	6,96	6,96
<b>NO</b>	121	76,58	83,54
<b>SI</b>	26	16,46	100

<b>Total</b>	158	100	
--------------	-----	-----	--

Tabla 22.

- **Relación entre el grado de diferenciación del tumor y la presencia de receptores HER2:**

El 53.85% (14 de 26) de las pacientes con receptores HER2 positivos tuvieron tumores moderadamente diferenciados. El 42.31% (11 de 26) de las pacientes positivas para HER2 tuvieron tumores mal diferenciados. La mayoría de las pacientes con tumores bien diferenciados fueron negativas para HER2, correspondiendo al 27.27% (33 de 121) de los casos. En este caso se encontró una asociación estadísticamente significativa entre el grado de diferenciación y la presencia de HER2 (P-valor: 0.03). Ver tabla 23.

HER2	BIEN DIFERENCIADOS	MAL DIFERENCIADOS	MODERADAMENTE DIFERENCIADOS	TOTAL
-	4	3	4	11
%	36,36	27,27	36,36	100
NO	33	24	64	121
%	27,27	19,83	52,89	100
SI	1	11	14	26
%	3,85	42,31	53,85	100
<b>Total</b>	38	38	82	158
	24,05	24,05	51,9	100

Tabla 23.

- **Relación entre ganglios positivos y la presencia de receptores HER2:**

El 35.54% (43 de 121) de las pacientes HER2 negativas tuvieron ganglios positivos. El 16% (4 de 25) de las pacientes HER2 positivas tuvieron ganglios positivos. El 64.46% (78 de 121) de las pacientes HER2 negativas tuvieron ganglios negativos. El 84% (21 de 25) de las pacientes HER2 positivas tuvieron ganglios negativos. De forma similar el tener her2 positivo se asoció de forma estadística a la presencia de ganglios positivos (P-valor: 0.043). Ver tabla 24.

HER2	GANGLIO POSITIVO		TOTAL
	NO	SI	
-	10	1	11
%	90,91	9,09	100
<b>NO</b>	78	43	121
%	64,46	35,54	100
<b>SI</b>	21	4	25
%	84	16	100
<b>Total</b>	109	48	157
%	69,43	30,57	100

Tabla 24.

- **Tipo de intervención quirúrgica realizada en el estudio:**

Se encontró que, 130 pacientes de 158 (82%), fueron sometidos a cirugía conservadora más ganglio centinela. Un grupo más pequeño de pacientes, 28 de 158 (17.72%) fueron sometidos a mastectomía simple más ganglio centinela. Ver tabla 25.

TIPO DE CIRUGÍA	OBSERVADOS	PORCENTAJE
CIRUGÍA CONSERVADORA MÁS GANGLIO CENTINELA	130	82.28
MASTECTOMÍA SIMPLE MÁS GANGLIO CENTINELA	28	17.72
TOTAL	158	100.00

Tabla 25.

- **Tipo de reintervención quirúrgica realizada en el estudio:**

La mayoría de las pacientes no requirieron reintervención quirúrgica ni en seno ni en axila, correspondiendo a 92 de 158 pacientes (58.22%). Los vaciamientos axilares se presentaron en mayor cantidad, en 42 de 158 pacientes (26.58%). 6 de 158 pacientes (3.8%), fueron sometidas a mastectomía subtotal más vaciamiento axilar. Uno (1) de 158 pacientes, 10 de 158 pacientes (0,63%) requirieron una mastectomía simple más vaciamiento. 14 pacientes de 158 (8.86%) requirieron mastectomía subtotal únicamente. 10 pacientes de 158 (6.3%) y 35 pacientes de 158 (22.15%), requirieron vaciamiento únicamente. Ver tabla 26.

<b>REINTERVENCION</b>	<b>OBSERVADOS</b>	<b>PORCENTAJE</b>
MASTECTOMIA SUBTOTAL + VACIAMIENTO	6	3.8%
MASTECTOMIA SIMPLE + VACIAMIENTO	1	0.63%
MASECTOMIA SUBTOTAL UNICAMENTE	14	8.86%
MASTECTOMIA SIMPLE UNICAMENTE	10	6.3%
VACIMIENTO UNICAMENTE	35	22.15%
<b>NO</b>	92	58.22%
<b>TOTAL</b>	158	100%

Tabla 26.

- **Inmunohistoquímica del ganglio centinela:**

Se encontró que, de las 158 pacientes a 141 (89.24%) no se les realizó pruebas de inmunohistoquímica. De los hallazgos en las pruebas de inmunohistoquímica el más frecuente fue micrometástasis en el 5.7% de los casos, es decir 9 pacientes de 158 casos revisados. Ver tabla 27.

<b>INMUNOHISTOQUÍMICA</b>			
---------------------------	--	--	--

<b>DEL GANGLIO CENTINELA</b>	<b>OBSERVADOS</b>	<b>%</b>	<b>ACUMULADO</b>
<b>MACROMETÁSTASIS</b>	5	3.16	3.16
<b>METÁSTASIS</b>	3	1.9	5.06
<b>MICROMETÁSTASIS</b>	9	5.7	10.76
<b>NO</b>	141	89.24	100
<b>TOTAL</b>	158	100	

Tabla 27.

- **Inmunohistoquímica del ganglio centinela y la presencia de ganglios positivos:**

Se identificaron 49 pacientes con ganglios positivos de 158 pacientes (31%), nueve (9) de los pacientes con ganglios positivos presentaron micrometastasis (18,37%); 109 de los 158 pacientes presentaron ganglios negativos (68,99%) Ningún paciente con ganglio negativo presento micrometastasis. Se encontraron cuatro (4) pacientes con recaída en seno y cuatro (4) pacientes con metástasis (2,5% del total de la muestra estudiada). De los 158 pacientes, ninguno presentó recaída axilar. Ver tabla 28.

	<b>OBSERVADOS</b>	<b>PORCENTAJE</b>	<b>TIEMPO DE SEGUIMIENTO (PROMEDIO/DESV ESTANDAR)</b>	<b>RECAIDA EN AXILA N (%)</b>	<b>RECAIDA EN SENO N (%)</b>	<b>METASTASIS N (%)</b>
<b>GANGLIOS POSITIVOS</b>	<b>49</b>	<b>31.01</b>	<b>39 (19.22)</b>	<b>0 (0)</b>	<b>0 (0)</b>	<b>2 (4.08)</b>
SIN MICROMETASTASIS	40	82,62	39 (19.9)	0 (0)	0 (0)	2
CON MICROMETASTASIS	9	18,37	36 (20.31)	0 (0)	0 (0)	0
<b>NO GANGLIOS POSITIVOS</b>	<b>109</b>	<b>68.99</b>	<b>37 (18.18)</b>	<b>0 (0)</b>	<b>4 (3.67)</b>	<b>2 (1.83)</b>
SIN MICROMETASTASIS	109	100	37 (18.186)	0 (0)	4 (100)	2



CON MICROMETASTASIS	0	0	39 (19.19)	0 (0)	0 (0)	0
<b>TOTAL</b>	<b>158</b>	<b>100</b>	<b>37 (18.46)</b>	<b>0 (0)</b>	<b>4 (2.53)</b>	<b>4 (2.53)</b>

Tabla 28.

- **Relación vaciamiento axilar con respecto a ganglios positivos:**

Se extrajeron un máximo de siete (7) ganglios en la técnica del ganglio centinela. En el vaciamiento, se extrajeron un máximo de 36 ganglios. La relación de Ganglios positivos con respecto al total de los ganglios extraídos inicialmente en el ganglio centinela, la máxima relación fue 3/3. La mayor relación de ganglios positivos con respecto a la cantidad total de ganglios extraídos durante el vaciamiento fue 18/21 respectivamente. Se encontró que, 23 de los 42 pacientes (55%), fueron positivos en el vaciamiento. Hubo una mayor cantidad de ganglios positivos adicionales en el vaciamiento en el 29%, es decir 12 pacientes de 42. También se evidenció que 19 pacientes de los 42 pacientes sometidos a vaciamiento, tuvieron ganglios negativos (45%). Ver tabla 29.

# GANGLIOS EXTRAIDOS	POSITIVOS / TOTAL	#GANGLIOS VACIAMIENTO	POSITIVOS / TOTAL	VACIAMIENTO N (%)
7	2/7	24	0/24	42 (26.58)
2	½	12	3/12	
1	1/1	30	0/30	
1	1/1	17	0/17	
1	1/1	17	1/17	
1	1/1	11	4/11	
1	1/1	36	9/36	
3	3/3	24	1/24	
2	2/2	10	1/10	
2	½	24	1/24	
1	1/1	23	1/23	
3	3/3	9	3/9	
1	1/1	8	2/8	
1	1/1	16	5/16	
1	1/1	10	0/10	
1	1/1	12	0/12	
1	1/1	16	0/16	
1	1/1	15	0/15	
1	0/1	16	0/16	
3	0/3	17	0/17	
6	3/6	7	2/7	
1	1/1	24	1/24	
4	2/4	4	0/4	
6	1/6	20	0/20	
4	¼	25	0/25	
1	1/1	12	3/12	
1	1/1	9	0/9	
4	0/4	11	0/11	
3	1/3	20	3/20	
4	¼	17	0/17	
2	½	15	3/15	

2	2/2	14	2/14	
2	2/2	11	2/11	
3	1/3	18	0/18	
1	1/1	30	3/30	
2	2/2	6	0/6	
1	1/1	14	6/14	
2	2/2	14	0/14	
3	2/3	8	3/8	
1	1/1	13	4/13	
2	½	7	0/7	
1	1/1	21	18/21	

Tabla 29.

## 8. Discusión

El estudio del ganglio centinela en la institución de la Clínica del Seno en Bogotá ha permitido identificar diferentes características tumorales que se pueden extrapolar a la literatura mundial. Esta enfermedad es más prevalente en mujeres posmenopáusicas, en el presente estudio se observó una mayor prevalencia, siendo mayor del 40% en las mujeres posmenopáusicas. No es despreciable el número de pacientes premenopáusicas, que aunque en su totalidad fue menor del 6%, es necesario realizarles un seguimiento. En el grupo de pacientes posmenopáusicas también se encontró, una mayor cantidad de pacientes con estadíos más tempranos IA, al igual que los estadíos in situ. Esto se relaciona con el estudio Z0011 donde las pacientes principalmente con estadíos más tempranos I y II fueron sometidas a la técnica del ganglio centinela.<sup>11</sup>

El estadiaje se identificó de manera clínica y patológica. La prevalencia de las pacientes fue mayor en estadíos tempranos IA y IIA. De igual manera la mayor cantidad de pacientes en estadíos patológicos tempranos también correspondieron a pacientes posmenopáusicas. En general el estadio patológico se mantuvo, especialmente en las pacientes con estadíos IA, con un porcentaje estadísticamente significativo. El ganglio centinela fue una

técnica efectiva en el estadíaje de las pacientes, incluso en las pacientes con estadíos más avanzados, IIIB, el estadío patológico disminuyó a IA.

La literatura ha demostrado que el tumor más frecuente siempre ha sido el canalicular o el ductal infiltrante. En este estudio se identifica de igual manera como el más frecuente, seguido del carcinoma lobulillar, en un tercer lugar se observó una frecuencia de 9.49% de carcinomas ductales in situ. Diferentes estudios han demostrado incidencia del 15-30% para carcinoma ductal in situ, incluso se identificó un aumento en el 200% para esta patología entre los años 1983 y 1992. Este aumento fue similar tanto en pacientes de raza negra como de raza blanca. Usualmente el ganglio centinela no ha sido parte del tratamiento inicial para los pacientes con carcinoma ductal in situ, pero varios investigadores han optado por realizar ganglio centinela en aquellas pacientes con alto riesgo de carcinoma ductal infiltrante, como en aquellas pacientes con probable microinvasión.<sup>21</sup>

El tamaño tumoral osciló entre 0,3 cm a 7 cm. Los tumores en su gran mayoría presentaron un tamaño entre 1 a 2 cm, asociado a una mayor cantidad de tumores menores de 1 cm correspondiente al 27% de las pacientes. Entre los factores de riesgo de recaída axilar, se encuentra el tamaño tumoral; en algunos estudios se identifica así, como el segundo factor de riesgo más importante después de los ganglios positivos.<sup>18</sup> En la cohorte de pacientes estudiada, la mayoría de pacientes no presentó ganglios positivos sin importar el tamaño. La mayor cantidad de ganglios positivos se asoció con un tamaño que oscilaba de 1 a 2 cm.

Los ganglios positivos, es el factor pronóstico más importante en el cáncer de seno. Como se observó en los resultados, posterior a realizar la técnica del ganglio centinela, la mayoría de las pacientes a pesar de la edad, tenían ganglios negativos. Las pacientes que presentaron más de 3 ganglios positivos correspondieron a posmenopáusicas y ancianas, pero no hubo asociación estadísticamente significativa entre la edad y los ganglios positivos, y en general en la cohorte de 158 pacientes estudiadas solamente el 31% presentaron ganglios positivos. Se registró como la técnica no

requería de mayor cantidad de ganglios extraídos para identificar la mayor cantidad de ganglios positivos. Asociado a este último hallazgo se observaba que la mayor cantidad de ganglios positivos no se asociaba de manera estadísticamente significativa con el mayor número de ganglios extraídos, demostrando que no necesariamente al extraer más ganglios en la técnica se asegura de extraer la mayor cantidad de ganglios positivos. En los pacientes sometidos a vaciamiento axilar posterior, se encontró que el 55% de los pacientes, presentaron ganglios positivos, esto confirma que el ganglio centinela es un predictor fuerte de enfermedad axilar, como lo demostró el estudio Z0011. El estudio realizado en la clínica del seno, identificó, un 29% de pacientes con mayor compromiso ganglionar en el vaciamiento que en el ganglio centinela; resultado similar al estudio Z0011 donde reportaron un 27% de los pacientes sometidos a vaciamiento axilar con mayor cantidad de ganglios positivos adicional con técnica de inmunohistoquímica<sup>22</sup>. De igual manera, estos hallazgos se han encontrado en la literatura y ha permitido enfocar otros aspectos importantes para identificar, incluyendo normogramas que permitan identificar ganglios no relacionados con el ganglio centinela que tengan potencial metastásico.<sup>14</sup> Sin embargo la técnica del ganglio centinela en la cohorte estudiada demuestra ser un método efectivo y terapéutico para el cáncer de seno, al observar que en la cohorte de pacientes no hubo ninguna recaída axilar, en un período de seguimiento de 6 meses hasta 6 años.(Promedio de 3 años)

El examen físico, continúa siendo un elemento diagnóstico muy importante, para el estadiaje inicial del cáncer de seno. El 80% de las pacientes fueron diagnosticadas por examen físico. En la literatura se ha identificado un número de pacientes con carcinoma in situ, con masa no palpable pero con hallazgos ecográficos de microcalcificaciones. Brenin y Morrow (2007), han reportado 23% de carcinomas ductales in situ clínicamente.<sup>21</sup> Esto demuestra la importancia de realizar un examen clínico minucioso, pero también la necesidad de ubicar otros tumores coexistentes en el seno ipsilateral o contralateral.

El grado de diferenciación se encuentra entre los factores pronósticos del cáncer de seno. En general el grado histológico ha demostrado un valor pronóstico crucial en tumores menores de 1 cm.<sup>18</sup> El grado de diferenciación más frecuente en la cohorte de pacientes estudiada fue moderado o grado 2. De igual manera, las pacientes con este grado de diferenciación tuvieron más ganglios positivos que las otras pacientes. Esto significa que no hay asociación entre el grado de diferenciación y la cantidad de ganglios positivos. Sin importar el grado de diferenciación, siempre hubo mayor número de pacientes con ganglios negativos.

Las pacientes en más del 80% de los casos, presentaron receptores de estrógenos y progestágenos. De igual manera, las pacientes presentaron mayor cantidad de ganglios negativos. En las pacientes positivas para receptores de estrógenos, se observó la presencia de ganglios positivos en un 31.16%. El número de pacientes con receptores de progestágenos positivos presentó una cantidad similar de ganglios positivos correspondiendo al 30.83%. Estos hallazgos indican como el hecho de tener receptores positivos implica un mejor pronóstico. En la literatura se ha observado que la relación de los receptores hormonales con el pronóstico es más débil, pero al ser positivos son los factores predictivos más importantes para el tratamiento endocrinológico.<sup>18</sup>

La cohorte de pacientes estudiados, demostró un mayor porcentaje de negatividad para receptores HER2, con un valor mayor del 70%. El receptor HER2 es un factor pronóstico en pacientes con ganglios negativos y positivos. La proteína HER2/neu es un proto-oncogén que codifica para un receptor transmembrana de la familia tirosin quinasa que amplifica y permite la sobrevivencia del cáncer invasivo. En aproximadamente el 10 al 34% de los tumores invasivos hay sobreexpresión y amplificación de este gen.<sup>18</sup> La estadística demuestra un mayor porcentaje de pacientes HER2 negativos en los casos de tumores bien a moderadamente diferenciados. En general hubo un porcentaje mayor de pacientes HER2 negativo, correspondiendo al 77% de todas las pacientes. En la positividad de los ganglios hubo mayor cantidad de pacientes HER2 negativo con ganglios positivos que el grupo HER2

positivo. En general hubo menor cantidad de ganglios positivos en pacientes HER2 positivo.

En las intervenciones quirúrgicas se observó que la mayoría de las pacientes, fueron sometidas a cirugía conservadora de seno más ganglio centinela y 28 pacientes fueron sometidas a ganglio centinela más mastectomía simple, se marca la diferencia entre la cirugía con menor morbilidad. La gran mayoría de las pacientes no requirió reintervención. La reintervención más frecuente, fue el vaciamiento, como parte del manejo de los ganglios positivos, lo cual comprueba nuevamente, que hay una tendencia para realizar procedimientos menos invasivos en el manejo inicial de las pacientes con cáncer de seno.<sup>23</sup>

Las pruebas de inmunohistoquímica han permitido identificar micrometástasis menores de 2 mm. En el estudio Z0011, permitió identificar como la recidiva locorregional de pacientes con micrometástasis no fue considerable, indicando que la técnica es útil para evaluar enfermedad metastásica temprana.<sup>15</sup> En el estudio no se le realizó inmunohistoquímica al 89.24% de las pacientes, pero de las pacientes positivas para inmunohistoquímica se observaron micro metástasis en 5.7% de los casos. Hubo presencia de micrometastasis en los pacientes con ganglios positivos mientras que los pacientes con ganglios negativos no presentaron ninguna micrometastasis. En el estudio Z0011, e incluso en estudios previos como lo fue el estudio Z010,<sup>22</sup> se observaron micro metástasis, pero la recurrencia locorregional era menor al 1% en pacientes con ganglio centinela, confirmando en los diferentes estudios así como nuestro estudio realizado en la Clínica de Seno –Bogotá, que en general las pacientes con micro metástasis no requieren vaciamiento posterior a ganglio centinela.

La recaída axilar posterior al vaciamiento, en los estudios revisados oscila entre el 1 al 2%<sup>22</sup>. En el ganglio centinela, oscila entre 0-2%.<sup>24</sup> En nuestro estudio no se presentó ninguna recaída axilar, confirmando la efectividad del ganglio centinela, como elemento diagnóstico en la enfermedad axilar. En algunos estudios, donde se ha reportado recaída axilar se asociación mayor

mortalidad especialmente cuando se asociación a otros factores de mal pronóstico, como lo es diagnóstico de cáncer de seno a temprana edad y a pacientes receptores triple negativo.<sup>25</sup> Es probable que la ausencia de recaída axilar, en nuestro estudio también se relacione con otros factores pero de igual manera se confirma el beneficio del ganglio centinela.

## **9. Conclusiones**

- El estudio en la Clínica del Seno de Bogotá, ha permitido encontrar diferentes hallazgos que se relacionan con varios estudios realizados a nivel mundial, especialmente el estudio Z011, que identifica diversas características del ganglio centinela.
- Se puede concluir que, el Cáncer de Seno, es una patología prevalente en Bogotá, logrando estudiar una muestra mayor de 700 pacientes, y por ende una muestra estadísticamente significativa para estudiar la técnica del ganglio centinela.
- El ganglio centinela es una técnica muy útil y efectiva para diagnosticar, estadificar, y tratar el cáncer de seno. La recaída axilar en la Clínica del Seno no se presentó en ningún caso estudiado en esta institución, corroborando lo anteriormente mencionado.
- El ganglio centinela, es una técnica fidedigna de la enfermedad axilar, ya que se encontró que en más del 40% de los pacientes, presentaron ganglios negativos en el vaciamiento, corroborando así que el ganglio centinela es un elemento terapéutico fundamental en el cáncer de Seno.



- Los ganglios positivos permanecen siendo el factor de riesgo más importante para recidiva de los pacientes con cáncer de seno. En la cohorte estudiada, sin importar las características de cada paciente incluyendo edad, seguimiento, tipo de cáncer entre otros, la mayoría de las pacientes sometidas a ganglio centinela permanecieron con enfermedad axilar negativa.
- Las micrometástasis encontradas con pruebas de inmunohistoquímica, no fueron hallazgos clínicamente significativos para enfermedad axilar, en un período de seguimiento promedio de 3 años.
- A pesar que el estadiaje clínico fue fundamental en las pacientes de la Clínica del Seno, el estadiaje patológico permaneció entre IA y IIA, corroborando la efectividad del ganglio centinela en la población estudiada.
- Finalmente, este estudio, ha sido una motivación para emprender una investigación más exhaustiva sobre las características clínicas y moleculares del cáncer de seno, especialmente profundizar en la importancia del número de ganglios positivos relacionados con las adenopatías que logren reflejar con exactitud la enfermedad axilar de las pacientes.

## Bibliografia

1. Ross JS, Hortobagyi GN *Molecular Oncology Of Breast Cancer*. Jones and Barlett Publishers (1 ed. 2005: pgs 3-5)
2. Sabel M. *Sentinel Lymph Node Biopsy before or after Neoadjuvant chemotherapy: Pros and Cons*. *Surg Oncol Clin N Am* 19 (2010) 519–538 .
3. Fortunato L, Mascaro A, Amini M, Farina M, Vitelli C. *Sentinel Lymph Node Biopsy in Breast Cancer*. *Surg Oncol Clin N Am* 17 (2008) 673–699
4. Greene F, Page DL, Fleming I. *American Joint Committee on Cancer Staging Manual*. New York: 2002:223-239.
5. Taghian AG, Smith BL, Erban JK. *Breast Cancer A Multidisciplinary Approach to Diagnosis and Management*. *Current Multidisciplinary Oncology*, demosMEDICAL Publishing, ( NY 2010: pgs 58-59)
6. Bilimoria KY, Bentrem DJ, Hansen NM, et al. *Comparison of sentinel lymph node biopsy alone and completion axillary lymph node dissection for node- positive breast cancer*. *J Clin Oncol*. 2009;27:2946–2953.
7. Howlader N, Noone AM, Krapcho M, et. al. (eds). [SEER Cancer Statistics Review, 1975–2009 \(Vintage 2009 Populations\)](#), National Cancer Institute. Bethesda, MD, 2012. Retrieved September 7, 2012.
8. GLOBOCAN

9. [www.ligacontraelcancer.com.co](http://www.ligacontraelcancer.com.co)
10. *Breast Diseases. Jatoi*
11. Lee CH, Philpotts LE, Horvath LJ et al (1999) *Follow-up of breast lesions diagnosed as benign with stereotactic core- needle biopsy: frequency of mammographic change and false negative rate. Radiology. 212:189–94*
12. Carter CL, Allen C, Henderson DE (1989) *Relation of tumour size, lymph node status and survival in 24, 740 breast cancer cases. Cancer. 73:505–8*
13. Morton DL, Wen DR, Wong JH et al (1992) *Technical details of intra-operative lymphatic mapping for early stage melanoma. Arch Surg. 127:392–9*
14. (17) Giuliano AE, Dale PS, Turner RR, et al. *Improved axillary staging of breast cancer with sentinel lymphadenectomy. Ann Surg. 1995;222:394–399; discussion 399–401.*
15. (18) Coburn NG, Chung MA, Fulton J, et al. *Decreased breast cancer tumor size, stage, and mortality in Rhode Island: an example of a well-screened population. Cancer Control. 2004;11:222–230.*
16. (19) Veronesi U, Rilke R, Luini A et al (1987) *Distribution of axillary node metastases by level of invasion. Cancer. 59:682–7*
17. (20) Veronesi U, Paganelli G, Viale G, et al. *A randomized comparison of sentinel-node biopsy with routine axillary dissection in breast cancer. N Engl J Med. 2003;349:546–553.*
18. Corben A., *Pathology of Invasive Breast Disease. Surg Clin N Am 93 (2013) 363-392.*
19. Giuliano AE, Haigh PI, Brennan MB, et al. *Prospective observational study of sentinel lymphadenectomy without further axillary dissection in patients with sentinel node-negative breast cancer. J Clin Oncol. 2000;18:2553–2559.*
20. MacMillan RD, Blamey RW (2004) *The case for axillary sampling. Adv Breast Cancer. 1:9–10*
21. O’Sullivan MJ, Morrow M. *Ductal Carcinoma In Situ – Current Management. Surg Clin N Am 87 (2007) 333-351.*

22. Giuliano AE y col. *Locoregional recurrence after sentinel lymph node dissection with or without axillary dissection in patients with sentinel lymph node metastases. The American College of surgeons oncology group Z0011 randomized trial. Annals of surgery, 2010; 252: 426-433.*
23. Hung S, Chu D, Chen F, Chen T, Chen R. *Evaluation of the harmonic scalpel in breast conserving and axillary staging surgery. Journal of the Chinese Medical Association 75 (2012) 519-523.*
24. Rao R, Euhus D, Mayo HG, Balch C. *Axillary node interventions in breast cancer: a systematic review. JAMA 2013; 310:1385-94.*
25. Houvenaeghel G y col. *Survival impact and predictive factors of axillary recurrence after sentinel biopsy. European Journal of Cancer 58 (2016) 73 - 82.*