



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN
THE AMERICAN BRITISH COWDRAY MEDICAL CENTER I.A.P.

“ANÁLISIS DE TENDENCIAS DIAGNÓSTICO-TERAPÉUTICAS DE CÁNCER DE MAMA EN EL CENTRO MÉDICO ABC”

TESIS

QUE PARA OPTAR EL GRADO TÍTULO DE ESPECIALISTA EN:

CIRUGÍA GENERAL

PRESENTA:

DR. RODRIGO YAHIEL ADAME MORENO

TUTOR: DR. RAFAEL PADILLA LONGORIA

PROFESOR TITULAR

DR. JOSÉ OCTAVIO RUIZ SPEARE

PROFESORES ADJUNTOS

DRA. ADRIANA HERNÁNDEZ LÓPEZ
DR. EDUARDO MORENO PAQUENTIN
DR. RAÚL ALVARADO BACHMANN



CD.MX.,NOVIEMBRE 2014



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.

DR. JOSÉ HALABE CHEREM
JEFE DE LA DIVISIÓN DE ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN
CENTRO MÉDICO ABC

DR. JOSÉ OCTAVIO RUIZ SPEARE
PROFESOR TITULAR DE LA CÁTEDRA DE CIRUGÍA GENERAL
CENTRO MÉDICO ABC

DRA. ADRIANA LÓPEZ HERNÁNDEZ
PROFESOR ADJUNTO DEL CURSO DE CIRUGÍA GENERAL
CENTRO MÉDICO ABC

DR. EDUARDO MORENO PAQUENTIN
PROFESOR ADJUNTO DEL CURSO DE CIRUGÍA GENERAL
CENTRO MÉDICO ABC

DR. RAUL ALVARADO BACHMANN
PROFESOR ADJUNTO DEL CURSO DE CIRUGÍA GENERAL
CENTRO MÉDICO ABC

DR. RAFAEL PADILLA LONGORIA
ASESOR DE TESIS

Agradecimientos

Papá y Mamá:

Con todo mi cariño y mi amor para las personas que hicieron todo en la vida para que yo pudiera lograr mis sueños, por motivarme y darme la mano cuando sentía que el camino se terminaba, a ustedes por siempre mi corazón y mi agradecimiento.

A mis hermanos:

Por ayudarme en los momentos en que me desesperaba, por que siempre estuvieron a la distancia de una llamada para que con sus palabras no dejara a un lado mi sueño.

A mis compañeros:

Especialmente a la Dra. Ivonne Montes, Dr. Gabriel Barrera, Dr. Gabriel Kraus que sin su apoyo y ayuda no hubiera podido terminar a tiempo este trabajo.

A mis compañeros de generación y amigos :

A la Dra. Arlett Fong, Dra. Krystal Montero, Dr. Francisco Molina, Dr. Edgar Nuñez que estuvieron conmigo los 4 años de cirugía, tolerando gritos, patadas, guardias “extras”, así como en las buenas fiestas y reuniones. Y al Dr. Eduardo Villaseñor y Dr. Samuel Romano que aunque estuvieron solo una parte de esta travesía también significaron mucho para Mi. A todos Ustedes muchas gracias por estar en la buenas y en las malas.

A mi asesor de Tesis:

Al Dr. Rafael Padilla que su apoyo y guía significaron mucho para mi no solo para la realización de este trabajo sino para mi formación de cirujano.

A mi Profesores:

A todos los medicos del *staff* médico que estuvieron involucrados en mi formación como médico y especialmente como cirujano, gracias a sus consejos, gritos, regaños, llamadas de atención me permitieron crecer médicamente y personalmente.

A mi secretaria favorita:

A Maricela Arellano que estuvo conmigo día a día, en la buenas y malas, apoyandome y regañandome cuando era necesario y poniendo su hombro para esos momentos difíciles, pero también por todos esos momentos felices y de risas y por todo lo demás, muchas gracias

!!!!!!! A TODOS USTEDES MUCHAS GRACIAS !!!!!!!

ÍNDICE

1. Agradecimientos.....	4
2. Resumen	
1.1 Objetivo.....	8
1.2 Material y métodos.....	8
1.3 Resultados.....	8
1.4 Conclusión.....	8
3. Marco teórico	
3.1 Antecedentes.....	9
3.1.1 Epidemiología.....	9
3.1.2 Factores de riesgo.....	9
3.1.3 Anatomía patológica.....	10
3.1.4 Manifestaciones clínicas.....	12
3.1.5 Diagnóstico.....	12
3.1.6 Factores pronósticos y predictivos.....	13
3.1.7 Tratamiento.....	13
3.2 Planteamiento del problema.....	14
3.3 Justificación.....	14
4. Hipotesis.....	15
5. Objetivos	
5.1 Objetivo general.....	15
5.2 Objetivos particulares.....	15
6. Material y Métodos	
6.1 Diseño del estudio.....	16
6.2 Criterios de selección.....	16
6.3 Descripción de la intervención.....	17
6.4 Tamaño de la muestra.....	17
6.5 Mecanismo de asignación del tratamiento.....	17
6.6 Metodología.....	17
6.7 Análisis estadístico.....	19
6.8 Legislación.....	19
7. Costos.....	19

8.	Resultados	
8.1	Demografía básica.....	20
8.2	Cirujanos parcipantes.....	21
8.3	Características histopatológicas.....	22
8.4	Localización.....	23
8.5	Historia imagenológica.....	24
8.6	Metodología de obtención tisular.....	26
8.7	Estratificación por etapa.....	27
8.8	Tipificación molecular e histoquímica.....	29
8.9	Impacto en la desición terapéutica.....	30
9.	Discusión.....	33
10.	Conclusiones.....	38
11.	Referencias bilbiográficas.....	39

1. Resumen

1.1 Objetivo

Identificar la prevalencia y tendencias diagnóstico-terapéuticas del cáncer de mama en el Centro Médico ABC

1.2 Materiales y métodos

Estudio observacional, retrospectivo, analítico de tipo comparativo. Se recolectaron los casos con biopsia de mama de cuatro cirujanos oncólogos participantes, capturados del 1 enero 2011 al 31 enero 2013 en el CMABC. Se identificaron las pacientes con resultado de malignidad en reporte de patología y se revisó expediente electrónico y físico. Se realizó estadística descriptiva y análisis inferencial mediante tablas de contingencia.

1.3 Resultados

Se identificaron 1014 biopsias de mama en el servicio de patología quirúrgica del CMABC en un período de 2 años, 554 biopsias fueron realizadas en los quirófanos de ambos campus, 154 obtuvieron fueron reportadas con datos de malignidad, 129 carcinoma invasor (88.9%) , 16 carcinoma in situ (11.1%). Carcinoma Ductal Infiltrante (CDI) representó el 84.9% y Carcinoma Lobulillar Infiltrante 11.1%. Coexistencia de carcinoma invasor e in situ del 47.6%. Solo un 4.1% mostraron un Breast Imaging Report and Data System (BIRADS) entre 1-3. Las muestras tisulares se obtuvieron en su mayoría (>80%) por biopsia excisional. El estadio clínico (EC) predominante fue 1a, 1b y 2a. El 62.88% se identificó un inmunofenotipo Luminal A. 35% de las pacientes iniciaron con terapia inducción. Pacientes con Cirugía Conservadora (CC), Ganglio Centinela (GC) y terapia inducción, el GC fue negativo en 70% y pacientes (px) con Cirugía Radical (CR), GC y terapia inducción el ganglio centinela fue positivo en 23%. CC + GC sin terapia inducción 74.2% el GC fue negativo. CR + GC sin terapia de inducción 70% de GC fue negativo. 50 % de las Disecciones Radicales Axila (DRA) fueron negativas.

1.4 Conclusiones

La población del CMABC con cáncer de mama se encuentra en EC más tempranos.

Uso excesivo de biopsias excisionales.

Biopsias deben ser realizadas por cirujanos expertos.

Subutilización de GC

3. Marco Teórico

3.1 Antecedentes

3.1.1 Epidemiología

El cáncer de mama es la neoplasia maligna más frecuente en la mujer en el mundo, con cerca de 1.7 millones¹ de nuevos casos diagnosticados en el 2012 (es el segundo cáncer más frecuente de todos, después del cáncer de pulmón).

Representa el 12% de todos los casos nuevos de cáncer y el 25% de todos los casos de cáncer en la mujer^{1,5}.

En México esta neoplasia ocupa el segundo lugar de las neoplasias malignas en la mujer; representa el 11.3% de todos los casos de cáncer, solo superado por el cáncer cérvico-uterino^{2,3,4}.

Durante el año de 2011 en nuestro país el diagnóstico de egreso hospitalario en 30 de cada 100 mujeres que ingresaron por patología oncológica fue de cáncer de la glándula mamaria; afecta a 23.7 de cada 100 mil mujeres de 20 años o más que terminen una expectativa de vida.^{3,4}

La frecuencia más alta de esta enfermedad se sitúa entre los 60 a 64 años de edad (61 casos nuevos por 100 mil mujeres), seguida de las mujeres de 50 a 59 años de edad (51 casos por cada 100 mil mujeres).³

3.1.2 Factores de Riesgo

A través de análisis de regresión numérica y analisis multivariados destacan 4 factores como variables de alto impacto para el desarrollo de cáncer de mama: género femenino, edad, historia familiar y tener lesión de mama precursora de malignidad^{19,26}; sin embargo gracias a estos estudios se han identificados otros factores de riesgo que no adquieren independencia estadística pero se asocian a un riesgo mayor de cáncer de mama: dentro de ellos los más importantes son: menarca temprana, menopausia tardía,

ciclos menstruales de corta duración, nuliparidad y edad tardía de la primera gestación, así como la ausencia de embarazo y lactancia, la administración de terapia de sustitución hormonal, anticonceptivos orales, un índice de masa corporal elevado, consumo excesivo de grasas y tabaco han sido identificados en estos análisis.^{6,26.}

Sin embargo, en el 60% de la población femenino con cáncer de mama no somos capaces de identificar algún factor de riesgo específico, por lo que, en principio la mayoría de las mujeres son perse sujetas de riesgo.⁵⁻⁷

El riesgo relativo para mujeres con un familiar de primer grado con antecedente de cáncer de mama es 3 veces mayor si la familiar se diagnosticó posterior a la menopausia; este riesgo se incrementa 9 veces si el diagnóstico fue antes de la menopausia.⁴

El día de hoy tambien somos capaces de identificar grupos de alto riesgo a través del análisis de secuencias genéticas específicas. Dicha predisposición hereditaria al carcinoma de mama juega un papel importante en el 5 a 10% de todas las neoplasias malignas en Estados Unidos de America (EUA). Las mutaciones más relevantes asociadas a cáncer de mama se localizan en los cromosomas 1 y 17 que codifican los genes BRCA-1 y BRCA-2; la mutación asociada a cancer de mama en el hombre está ligada al gen BRCA-2.^{13,31,32,}

3.1.3 Anatomía patológica

La mayoría de los cánceres de mama son neoplasias de origen epitelial que se originan en los conductos terminales lobulillares de la mama. El carcinoma ductal infiltrante (CDI) representa el 85% de las lesiones invasoras, seguido por el carcinoma lobulillar infiltrante (CLI) que representa el 5 a 10%. El carcinoma ductal infiltrante se asocia con carcinoma ductal in situ en una proporción mayoritaria de los casos.²⁶

La descripción histopatológica de carcinoma mamario debe incluir criterios de descripción y sistemas de graduación tales como el sistema Scar-Bloom-Richarson.¹⁴

Cuadro I. Parámetros de Scarff-Bloom-Richardson modificados¹⁴

Parámetro	Puntos
<i>1. Formación de túbulos</i>	
Mayor o igual a 75%	1
10-75%	2
Menor de 10%	3
<i>2. Pleomorfismo nuclear</i>	
Variación escasa en relación a núcleo normal	1
Variación moderada en relación a núcleo normal	2
Variación marcada en relación a núcleo normal	3
<i>3. Mitosis (40×)</i>	
0-9 mitosis por 10 campos	1
10-19 mitosis por 10 campos	2
Más de 20 por 10 campos	3

Grado I: tumores bien diferenciados con puntaje de 3 a 5

Grado II: moderadamente diferenciados con puntaje entre 6 y 7

Grado III: poco diferenciados con puntaje de 8 y 9

Existen varios subtipos histológicos establecidos por la Organización Mundial de la Salud (OMS) los cuales se enlistan en la siguiente tabla:⁵

Clasificación de tumores de mama (Organización Mundial de la Salud, 2003)		
Tumores epiteliales	Carcinoma ductal invasor (NOS)	
	Carcinoma lobulillar invasor	
	Carcinoma tubular	
	Carcinoma cribiforme invasor	
	Carcinoma medular	
	Carcinoma mucinoso	
	Tumores neuroendocrinos	
	Carcinoma papilar invasor	
	Carcinoma micropapilar invasor	
	Carcinoma apocrino	
	Carcinoma metaplasico	
	Carcinoma rico en lípidos	
	Carcinoma secretor	
	Carcinoma oncocítico	
	Carcinoma adenoideo quístico	
	Carcinoma de células acinares	
	Carcinoma de células claras rico en glucógeno	
	Carcinoma sebáceo	
	Carcinoma inflamatorio	
	Neoplasia lobular	Carcinoma lobulillar in situ
Lesiones proliferativas intraductales	Carcinoma ductal in situ	
Carcinoma microinvasor		
Neoplasia papilar intraductal		

3.1.4 Manifestaciones Clínicas

Las manifestaciones clínicas son muy variables y pueden ser desde la enfermedad subclínica (detectable por imagen) hasta la enfermedad visible como en el carcinoma inflamatorio.^{6,7}

3.1.5 Diagnóstico

Ante sospecha clínica o radiológica y confirmar el diagnóstico a través de un análisis del tejido.^{12,13}

La obtención de tejido mamario debe caer en un punto de equilibrio entre el método diagnóstico de máximo beneficio que a su vez brinde la menor agresión a la paciente y que no interfiera con el pronóstico ni con el tratamiento subsecuente.^{12,13}

La exploración física debe realizarse en dos posiciones: con la paciente sentada y en posición supina. Se debe tener una buena exploración visual al inspeccionar características en la piel y mama. Al localizar el tumor se debe intentar tener una medición de esta. Posteriormente se debe palpar la axila y de forma intencionada la búsqueda de adenopatías infraclaviculares y supraclaviculares así como hepatomegalia.⁴

La sensibilidad diagnóstica de la palpación depende del tumor. Se reporta una sensibilidad de 4% para tumores de 0.3 cm en comparación con un 94% para tumores de 1 cm.

Hoy en día el mejor método de detección es la mastografía. La sensibilidad diagnóstica oscila entre un 70 a 75%, sin embargo hasta un 10% de los tumores pueden ser indetectables por mastografía. Esto lleva relación con la densidad del tejido mamario.^{10.}

3.1.6 Factores pronósticos y predictivos

Los factores pronósticos y predictivos que influyen en la decisión del manejo de la paciente con cáncer de mama se pueden dividir en dos grandes grupos: ^{13,14}

Factores pronósticos y predictivos	
Dependientes del tumor	Magnitud de la enfermedad
Subtipo histológico	Edad y estado menopáusico
Proliferación celular	Tamaño tumoral
Grado histológico	Afectación ganglionar axilar
Estado de los receptores de estrógenos y progesterona	Involucro vascular-linfático
Expresión de HER2/neu	Enfermedad a distancia
Análisis genético avanzado	

El principal factor pronóstico es el estado ganglionar axilar dependiendo del número de ganglios afectados (2 vs 3 o más). ¹⁴

Los receptores estrogénicos (RE) y de progesterona (RP) se consideran los factores predictivos más importantes. Numerosos estudios han demostrado que los tumores que contienen receptores hormonales positivos tienen un mejor pronóstico con incremento de la supervivencia global y libre de enfermedad. ^{17,18, 31,32}

3.1.7 Tratamiento

Actualmente podemos agrupar a los pacientes en dos grandes estratos dependiendo de su estadio clínico para así poder ofrecerle una mejor opción de tratamiento. Pacientes en etapas tempranas (EC I y II) en las cuales el tratamiento es curativo y varía desde una cirugía conservadora (preservando la estética de la mama) o tratamiento radical, ya sea con una mastectomía total con o sin reconstrucción seguida; y un segundo grupo de pacientes con enfermedad avanzada (invasión locoregional vs invasión a distancia) en la cual la terapia con quimiofarmacos, radioterapia y cirugía se enfoca en la disminución

del tamaño tumoral y su invasión para así ofrecer un tratamiento curativo vs tratamiento paliativo para mejorar la calidad de vida de la paciente.^{20,37}

3.2 Planteamiento del problema

El día de hoy el cáncer de mama representa un problema social y de salud pública.

En el Centro Medico ABC se revisan cerca de 8000 biopsias anuales en el departamento de patología quirúrgica. Las biopsias de Mama representan el 6.3 % de estas biopsias realizadas. Se desconoce la frecuencia del Cancer de mama en esta institución, así como el plan terapéutico con el cual se da manejo a dichas pacientes.³⁸

En la actualidad existen guías muy específicas de manejo de cáncer de mama y es importante conocer si existe un apego terapéutico de estas guías en las pacientes del CMABC; lo que se traduce en una menor morbi-mortalidad.^{26, 38,}

Una de las herramientas más útiles para determinar un tratamiento óptimo en las pacientes con cáncer de mama es valorar la metástasis locoregional. El ganglio centinela es una de estas herramientas; el cual nos habla sobre el primer relevo ganglionar y ante la positividad de este nos lleva a la necesidad de una disección ganglionar amplia, sin embargo esta disección conlleva una mayor morbilidad para la paciente.²¹⁻²⁵

3.3 Justificación

La evaluación de la guías de manejo empleadas así como la utilidad del ganglio centinela son fundamentales para el manejo óptimo de estas pacientes.²⁶

A través de este estudio podremos identificar la prevalencia, incidencia, y el apego a las guías de manejo internacionales; herramientas que nos ayudarán a establecer los estándares de calidad del manejo del cáncer de mama.

4. Hipótesis

La prevalencia, los métodos diagnósticos y el plan terapéutico del cáncer de mama en el Centro Médico ABC es similar a lo descrito en la literatura nacional e internacional.

4.1 Hipótesis nula

La prevalencia, los métodos diagnósticos y el plan terapéutico del cáncer de mama en el Centro Médico ABC es distinto a lo descrito en la literatura nacional e internacional.

5. Objetivos

5.1 Objetivo general

Identificar la prevalencia del cáncer de mama y las tendencias diagnóstico-terapéuticas en el Centro Médico ABC.

5.2 Objetivos particulares

1. Conocer la prevalencia del cáncer de mama en el Centro Médico ABC.
2. Identificar los subtipos histológicos de cáncer de mama en el Centro Médico ABC.
3. Conocer el diseño de flujo terapéutico de las pacientes con cáncer de mama en el Centro Médico ABC.
4. Establecer la utilidad del ganglio centinela como herramienta predictiva para una disección ganglionar radical de axila.

6. Materiales y métodos

6.1 Diseño del estudio

Se diseñó un estudio observacional, retrospectivo, analítico de tipo comparativo. Se recolectaron los casos con biopsia de mama capturados del 1 enero del 2011 al 31 enero 2013 de 4 cirujanos participantes en el Centro Médico ABC (campus observatorio y santa fe), en el departameto de cirugía oncológica - patología quirúrgica.

6.2 Criterios de selección

Se utilizaron los siguientes criterios de inclusión:

1. Pacientes con biopsia de mama en el CMABC durante el periodo del 1 enero 2011 al 31 enero 2013.
2. Disponibilidad del resultado de la biopsia por parte de patología quirúrgica.
3. Pacientes con intervención quirúrgica de ganglio centinela y/o disección radical de axila.
4. Pacientes cuyo médico tratante sea RP, CR, EB o FQ.

Criterios de no inclusión:

1. Pacientes con biopsia de mama en el CMABC y resultado de enfermedad benigna de mama.
2. Pacientes cuyo médico tratante no sea RP, CR, EB o FQ.

Criterio de exclusión:

1. Pacientes con biopsia de mama con reporte de patología incompleto.

6.3 Descripción de la intervención

Debido a la naturaleza del estudio retrospectivo y observacional, la intervención solo se realizó al examinar los expedientes electrónicos de los pacientes así como una revisión de la información faltante a través del expediente físico.

6.4 Tamaño de la muestra

No se realizó un cálculo de casos mínimos necesarios para el estudio debido al tipo de estudio retrospectivo observacional. El tamaño de la muestra fue por el total de pacientes que cumplieron los criterios de inclusión en el período establecido.

6.5 Mecanismo de asignación del tratamiento

Debido a ser un estudio retrospectivo y observacional no se realizó ninguna asignación específica del tratamiento.

6.6 Metodología

Se revisó la base de datos de los procedimientos quirúrgicos realizados en el período comprendido del 1 enero 2011 al 31 enero 2013 incluyendo a todas las biopsias de mama en el Centro Médico ABC campus observatorio y santa fe por los médicos *RP*, *CR*, *EB* y *FQ*.

Una vez identificado el total de biopsias realizadas se identificaron aquellas con resultado de patología maligna.

A todas las pacientes que presentaron reporte de malignidad en la biopsia se accedió expediente electrónico en busca de las variables, en este grupo se evaluaron las características sociodemográficas, clínicas, así como la guía de manejo terapéutico utilizado en cada uno de ellas mediante una hoja de recolección de datos estandarizada de las variables a analizar. (ver imagen 1).

En base a la hoja de recolección de datos se capturó la base de datos con las variables a analizar.

Imagen 1:

Hoja de vaciamiento de datos

INICIALES		NO. REGISTRO			
EDAD	GENERO				
CIRUJANO	RP	FQ	CR	EB	
BIRADS					
DIAGNOSTICO	BAAF	TRUCUT	BIOPSIA		
MAMA	DER	IZQ			
ESTADIO CLNICO					
GRADO HISTOLOGICO					
CA IN SITU	SI	NO	HISTOLOGIA		
CA INVASOR	SI	NO	HISTOLOGIA		
RECETORES HORMONALES	RE	RP	HER2		
TERAPIA INDUCCION	SI	NO			
CIRUGIA	CONSERVADORA		RADICAL		
GANGLIO CENTINELA	SI	NO			
DRA	SI	NO			
GC TRANS OP	POSITIVO		NEGATIVO		
GC DEFINITIVO	POSITIVO		NEGATIVO		
GC AZUL	SI	NO			
GC CALIENTE	SI	NO			
GC METASTASIS	CEL. AISLADAS		MICROMETS	MACROMETS	
DRA POSITIVIDAD	SI	NO	GANGLIOS EXPLORADOS		
DRA GANGLIOS POSITIVOS	1	2 - 3	4 - 9	>9	
QTX	SI	NO			
RTX	SI	NO			
ONCOTYPE	LEVE	MODERADO	SEVERO		
MAMAPRINT	RIESGO BAJO		RIESGO ALTO		

6.7 Análisis de datos

Se realizó estadística descriptiva: las variables cualitativas dicotómicas se expresaron en frecuencia y porcentaje. En el caso de las variables continuas, se estableció su normalidad mediante el test de Kolmoforov Smirnov. En los datos de distribución normal se utilizó media y desviación estandar y en los datos de distribución no normal se utilizaron medianas y rangos intercuantiles.

Para el análisis inferencial se realizó un modelo bivariado mediante tablas de contingencia, utilizando la prueba de Chi² para calcular los valores de p que permitieron establecer diferencias entre los grupos de estudio.

Se realizó modelo bivariado donde se correlacionaron las variables mediante el coeficiente de correlación de *Spearman*.

Este análisis se realizó en una base de datos mediante el software *IBM SPSS Statistics V. 21*.

6.8 Legislación

Todo el estudio realizado estuvo apegado al uso y manejo del expediente clínico de acuerdo a lo establecido por el comité de ética e investigación del CMABC

7. Costos

No hubo costo alguno para realizar esta investigación.

8. Resultados

8.1 Demografía básica

En el Centro Médico ABC fueron referidas 1014 biopsias de mama al servicio de patología (enero 2011 a enero 2013)

De estas biopsias 554 corresponden a los cirujanos RP, CR, EB y FQ.

De acuerdo a los criterios previamente establecidos se incluyeron 145 pacientes con diagnóstico de neoplasia maligna de mama. La mediana de edad de los pacientes fue de 59 años (min = 35, max = 92). Fig 2

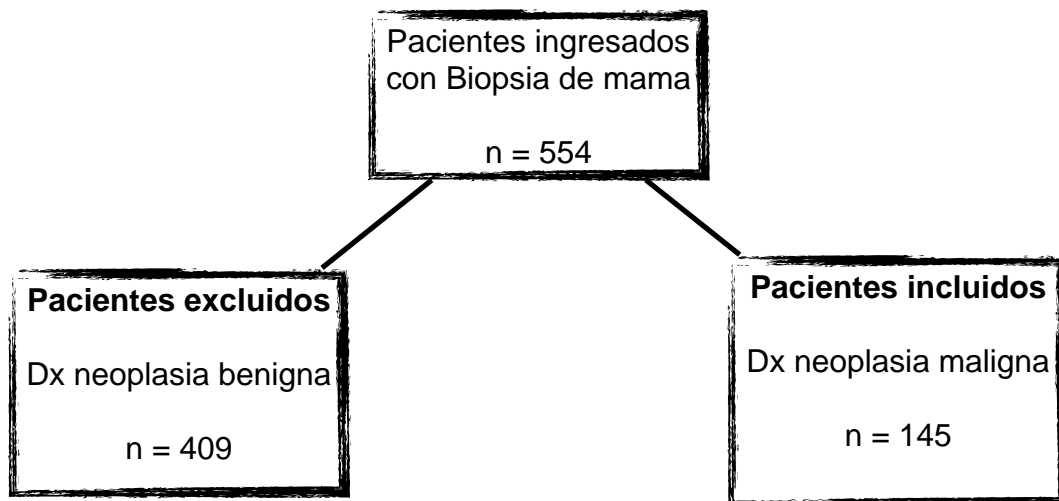
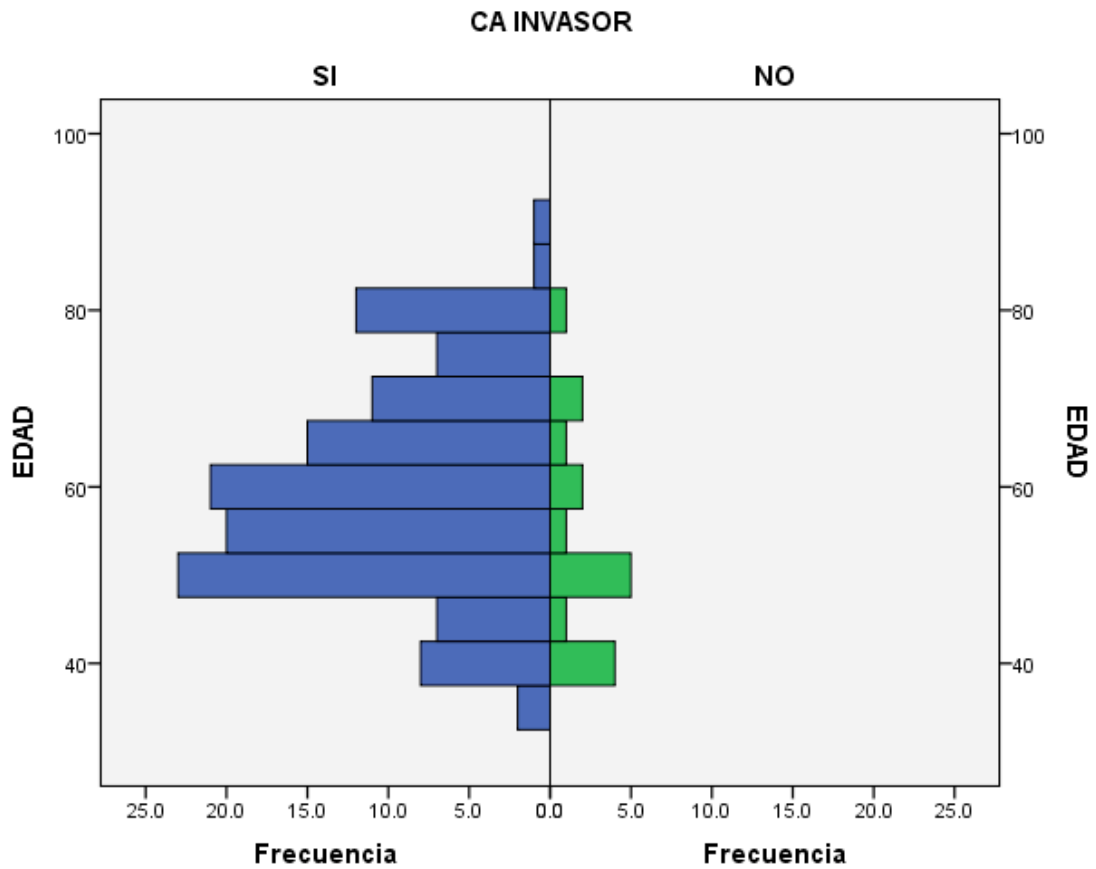


Fig 2. Diagrama de pacientes por inclusión y exclusión



8.2 Cirujanos participantes

La población de estudio fue atendida por los siguientes cirujanos: 88 px (60.7%) por el cirujano “RP”, 44 px (30.3%) por el cirujano “CR”, 11 px (7.6%) por el cirujano “EB” y 2 px (1.4%) por el cirujano “FQ”.

8.3 Características histopatológicas

Las variantes histológicas fueron descritas según la Clasificación histopatológica del cáncer de mama por la Organización Mundial de la Salud y su grado histológico según la Clasificación modificada de Scar-Bloom-Richardson (ver cuadro 1)

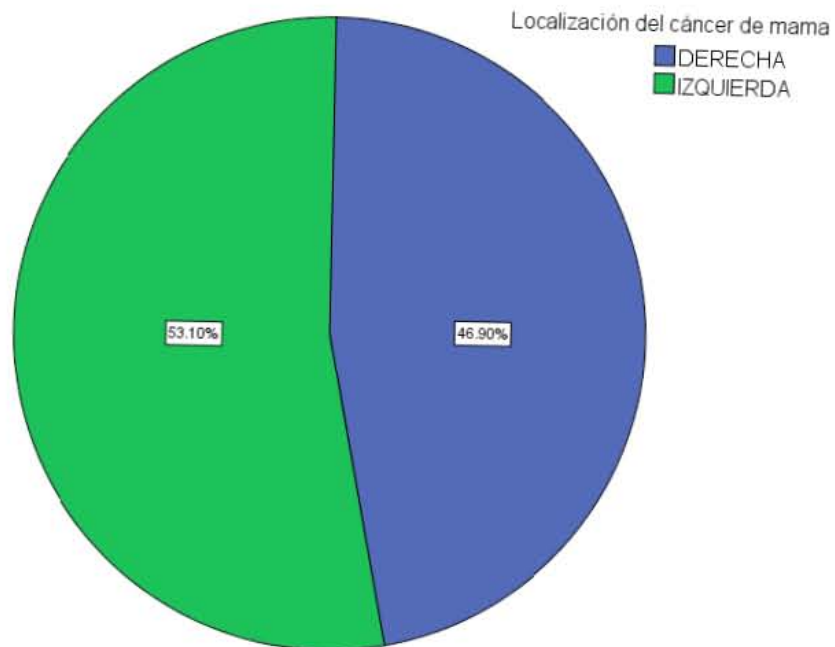
El carcinoma invasor representa el 88.9 % de la población (129 px), mientras que el carcinoma in situ representa el 11.1 % (16 px). El porcentaje de pacientes con carcinoma invasor con componente de carcinoma in situ es del 47.6 % (69 casos).

Dentro de las variantes histopatológicas de carcinoma invasor más frecuentes encontramos: carcinoma ductal infiltrante = 107 casos (84.9 %), carcinoma lobulillar invasor = 14 casos (11.1 %), carcinoma mucinoso = 2 casos (1.5 %), carcinoma inflamatorio = 2 casos (1.5 %), carcinoma cribiforme = 1 caso (0.8 %).

De las variantes histopatológicas de carcinoma in situ (con o sin coexistencia de carcinoma invasor) encontramos: solo carcinoma ductal in situ 29 pacientes, únicamente carcinoma lobulillar in situ 3 pacientes.

8.4 Localización

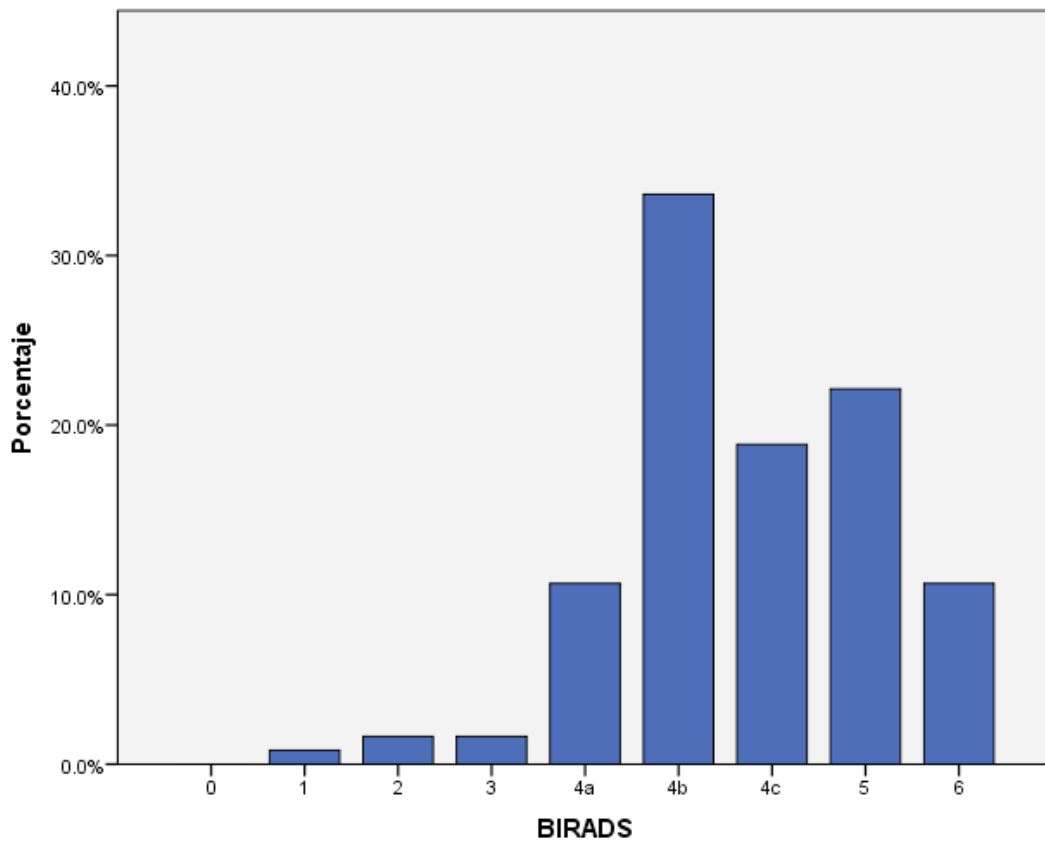
El cáncer de mama fue más frecuente en el lado Izquierdo con un 53.1 % (77 px) vs 46.9 % (68 px).



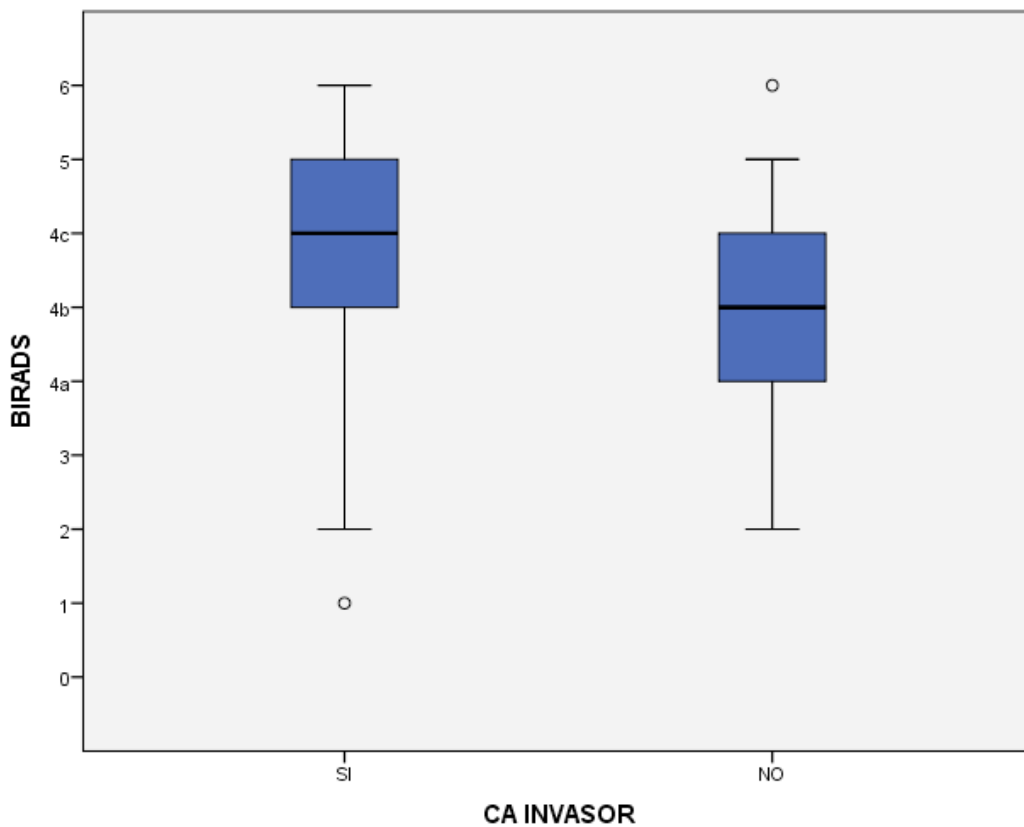
8.5 Historia Mastográfica

Breast Imaging Report and Data System			
Categoría	Características	Probabilidad Cancer	
0	Radiografía insuficiente, no es posible determinar una patología		
1	Mamografía negativa para malignidad sin ganglios o calcificaciones	0%	
2	Mamografía negativa para malignidad pero con hallazgos benignos	0%	
3	Hallazgos con probabilidad de benignidad (nódulos circunscritos, calcificaciones puntiformes	2%	
4	a	Baja sospecha de malignidad	3-49%
	b	Sospecha intermedia de malignidad	50-89%
	c	Sospecha moderada de malignidad	90-95%
5	Alta sospecha de malignidad	>95%	
6	Malignidad comprobada por biopsia		

Del total de la muestra y agrupados de acuerdo a su imagen radiológica BIRADS (Breast Imaging Report and Data System) encontramos: BIRADS 1-3 = 4.1 %, BIRADS 4a = 10.7 %, BIRADS 4b = 33.6%, BIRADS 4c = 18.9 %, BIRADS 5 = 22.1 %, BIRADS 6 = 10.7 %.

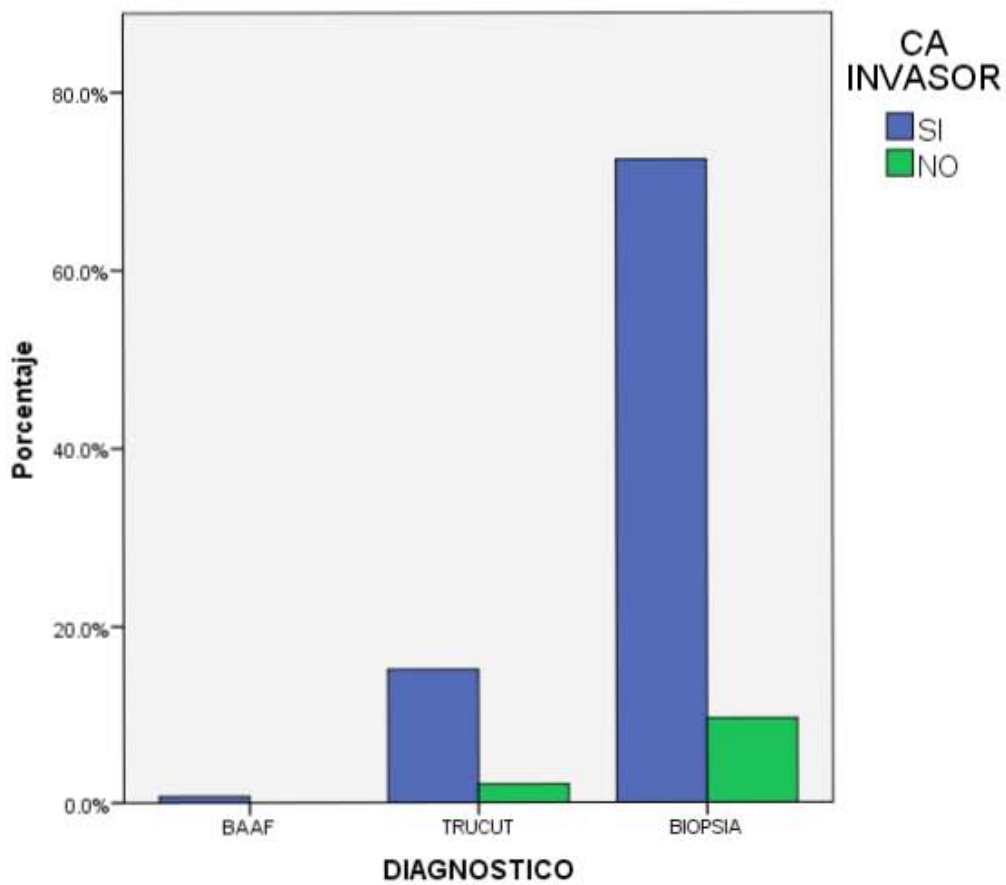


Comparando la clasificación BIRADS en carcinoma invasor: 5 pacientes BIRADS 1-3, 68 pacientes presentan un BIRADS 4, 26 pacientes BIRADS 5.



8.6 Metodología diagnóstica tisular

De acuerdo al método diagnóstico se agrupan en: BAAF = 1 px (0.7%), TRUCUT = 25 pacientes (17.2%), Biopsia = 119 px (82.1%).

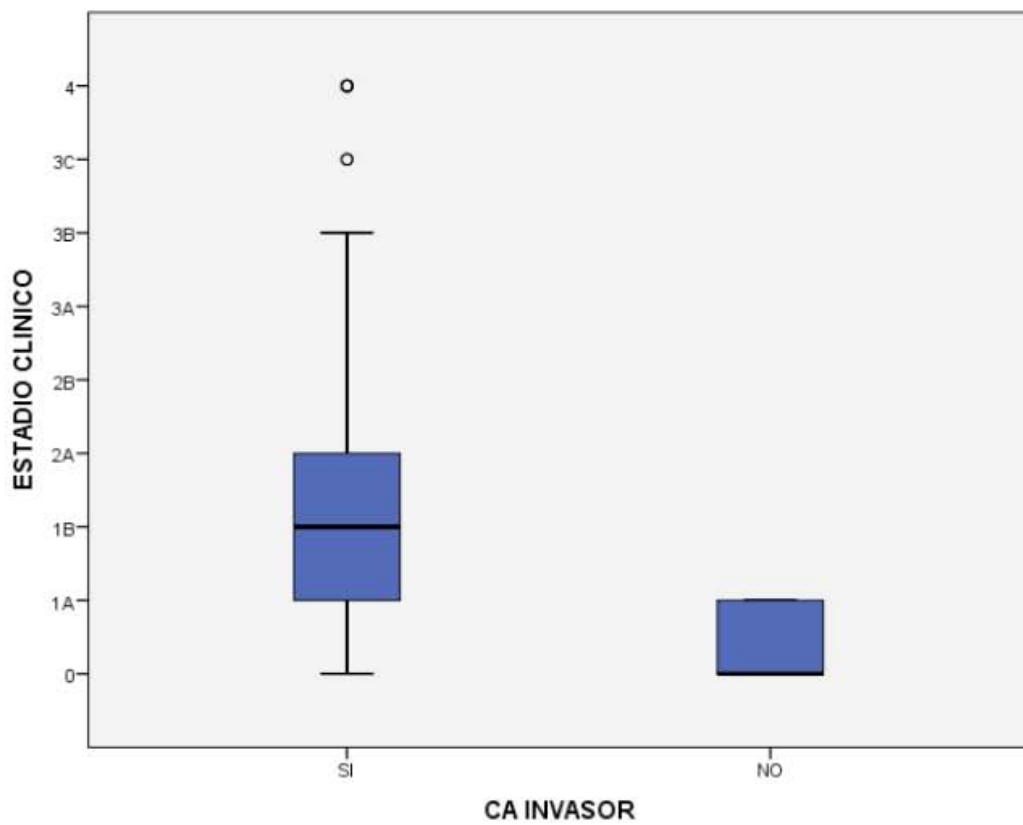
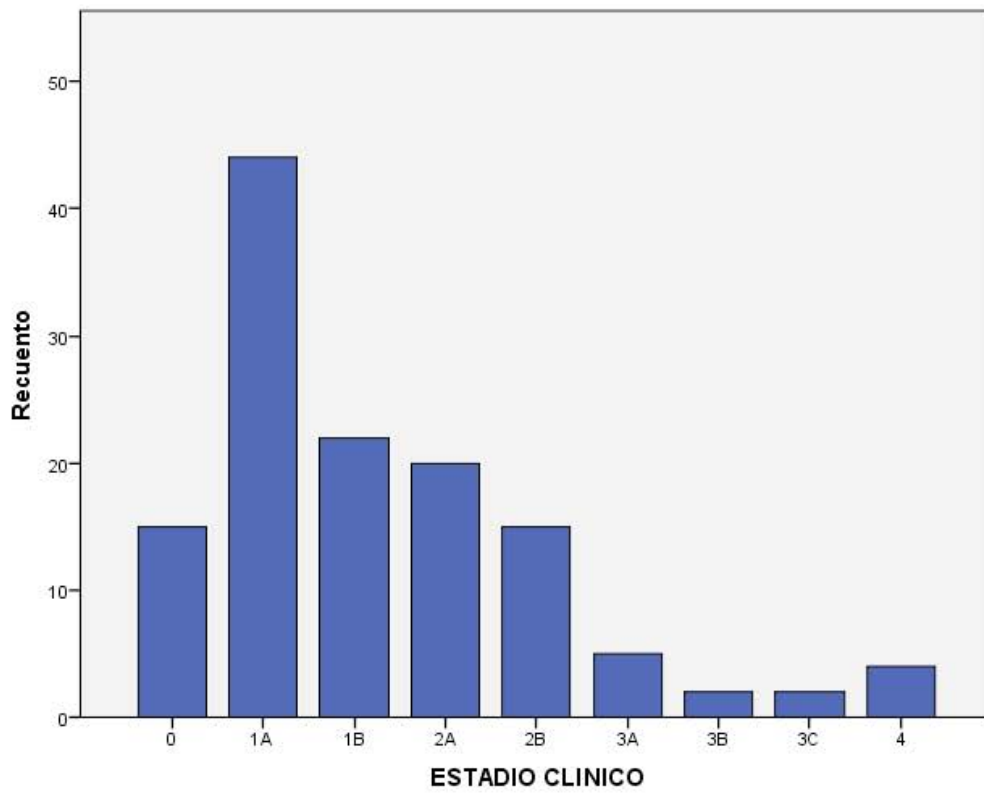


8.7 Estratificación por etapa

El Estadío clínico fue descrito en base al sistema TNM de la American Joint Committee on Cancer (AJCC) 2013.

Tumor primario		Estadio	T	N	M
Tx	Tumor primario no puede ser evaluado	0	T _{ix}	N ₀	M ₀
T0	No hay evidencia de tumor primario	IA	T ₁	N ₀	M ₀
Tis	CDIS Carcinoma Ductal in Situ CLIS Carcinoma Lobulillar in Situ Enfermedad de Paget del pezón	IB	T ₀ T ₁	N _{1MI} N _{1MI}	M ₀ M ₀
T1	Tumor ≤ 20 mm	IIA	T ₀ T ₁ T ₂	N ₁ N ₁ N ₀	M ₀ M ₀ M ₀
T1mi	Tumor ≤ 1 mm en su diámetro mayor	IIB	T ₂ T ₃	N ₁ N ₀	M ₀ M ₀
T1a	Tumor > 1 mm pero ≤ 5 mm en su diámetro mayor	IIIA	T ₀ T ₁ T ₂ T ₃	N ₂ N ₂ N ₂ N ₁	M ₀ M ₀ M ₀ M ₀
T1b	Tumor > 5 mm pero ≤ 10 mm en su diámetro mayor		T ₃ T ₃	N ₂ N ₂	M ₀ M ₀
T1c	Tumor > 10 mm pero ≤ 20 mm en su diámetro mayor	IIB	T ₄ T ₄ T ₄	N ₀ N ₁ N ₂	M ₀ M ₀ M ₀
T2	Tumor > 20 mm pero ≤ 50 mm en su diámetro mayor	IIIC	Cualquier T	N ₃	M ₀
T3	Tumor > 50 mm en su diámetro mayor	IV	Cualquier T	Cualquier N	M ₁
T4	Tumor de cualquier tamaño con extensión directa a la pared torácica y/o dermis (ulceración o nódulos cutáneos). La invasión a la dermis, no se considera como T4				
T4a	Extensión a la pared torácica, no incluye solo la adherencia o invasión al músculo pectoral				
T4b	Ulceración y/o nódulos satélite y/o edema (incluye piel de naranja) de la piel, que no cumple criterios de carcinoma inflamatorio				
T4c	T4a y T4b combinados				
T4d	Carcinoma inflamatorio				
Ganglios					
Nx	Los ganglios regionales no pueden ser evaluados				
N0	No hay metástasis en los ganglios regionales				
N1	Metástasis móviles en ganglios ipsilaterales, del nivel I o II de la axila				
N2	Metástasis en ganglios ipsilaterales en el nivel I o II de la axila, que están fijos o en conglomerado. Ganglios positivos en la cadena mamaria interna, en ausencia de ganglios axilares clínicamente palpables				
N2a	Metástasis en ganglios axilares del nivel I o II, fijos entre ellos o a otras estructuras				
N2b	Metástasis en los ganglios de la cadena mamaria interna en ausencia de ganglios axilares clínicamente detectables				
N3	Metástasis a ganglios infraclaviculares (nivel III) ipsilaterales con o sin involucro a ganglios de los niveles I o II. Ganglios a en la cadena mamaria interna con afección de los ganglios del nivel I o II axilar Metástasis en ganglios supraclaviculares ipsilaterales con o sin afección de los ganglios axilares o de la cadena mamaria interna				
N3a	Metástasis a ganglios infraclaviculares ipsilaterales				
N3b	Metástasis a ganglios ipsilaterales de la cadena mamaria interna				
N3c	Metástasis a ganglios supraclaviculares ipsilaterales				
Metástasis					
M0	No hay evidencia clínica o radiográfica de metástasis a distancia				
cM0 (i+)	No hay evidencia clínica o radiográfica de metástasis a distancia, pero existen depósitos moleculares o microscópicos detectados por células tumorales circulantes en sangre, médula ósea o ganglios regionales menores a 0.2 mm in un paciente sin síntomas de metástasis				
M1	Metastásis a distancia detectables				

La Frecuencia segun estadio clínico:



8.8 Tipificación molecular e histoquímica

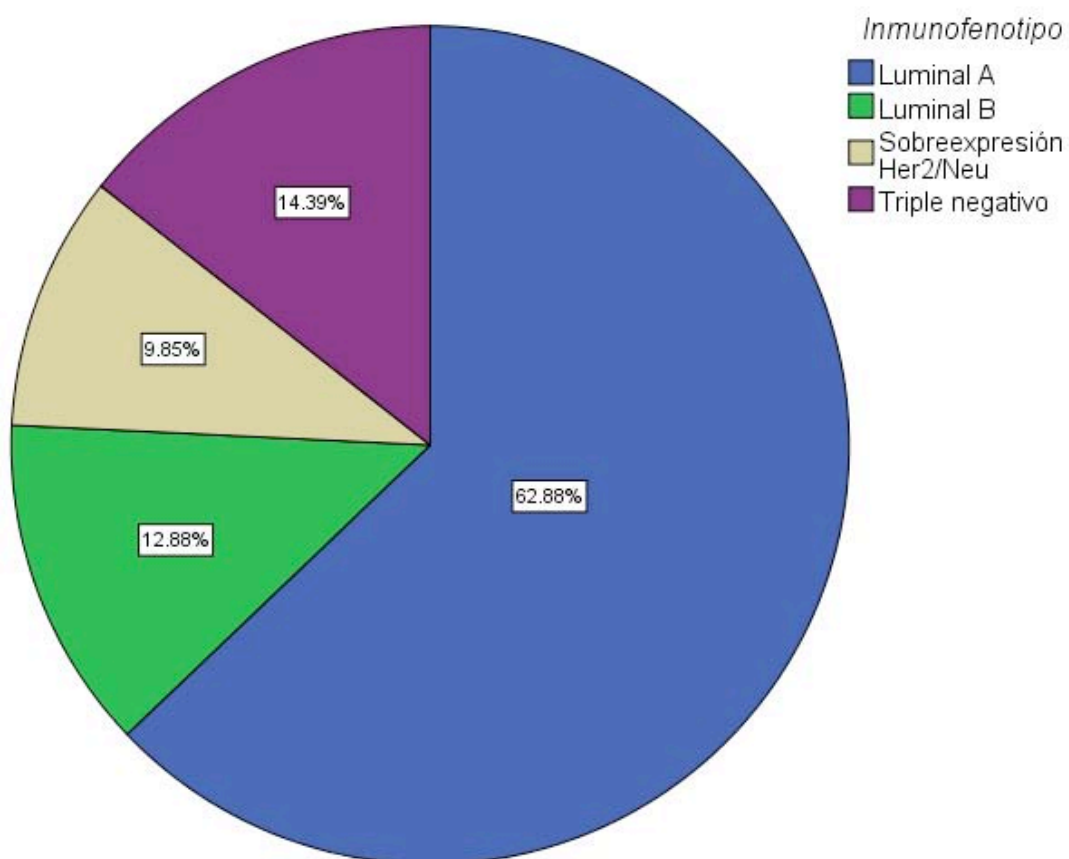
Agrupados de acuerdo a su fenotipo:

Luminal A = 83 px

Luminal B = 17 px

Sobreexpresión HER2 = 13 px

Triple negativo = 19 px



De los 145 px , 118 contamos con inmunohistoquímica y tiene carcinoma invasor de los cuales:

Luminal A = 75 px

Luminal B = 15 px

Sobreexpresion HER2 = 11 px

Triple negativo = 17 px

8.9 Impacto en la decisión terapéutica.

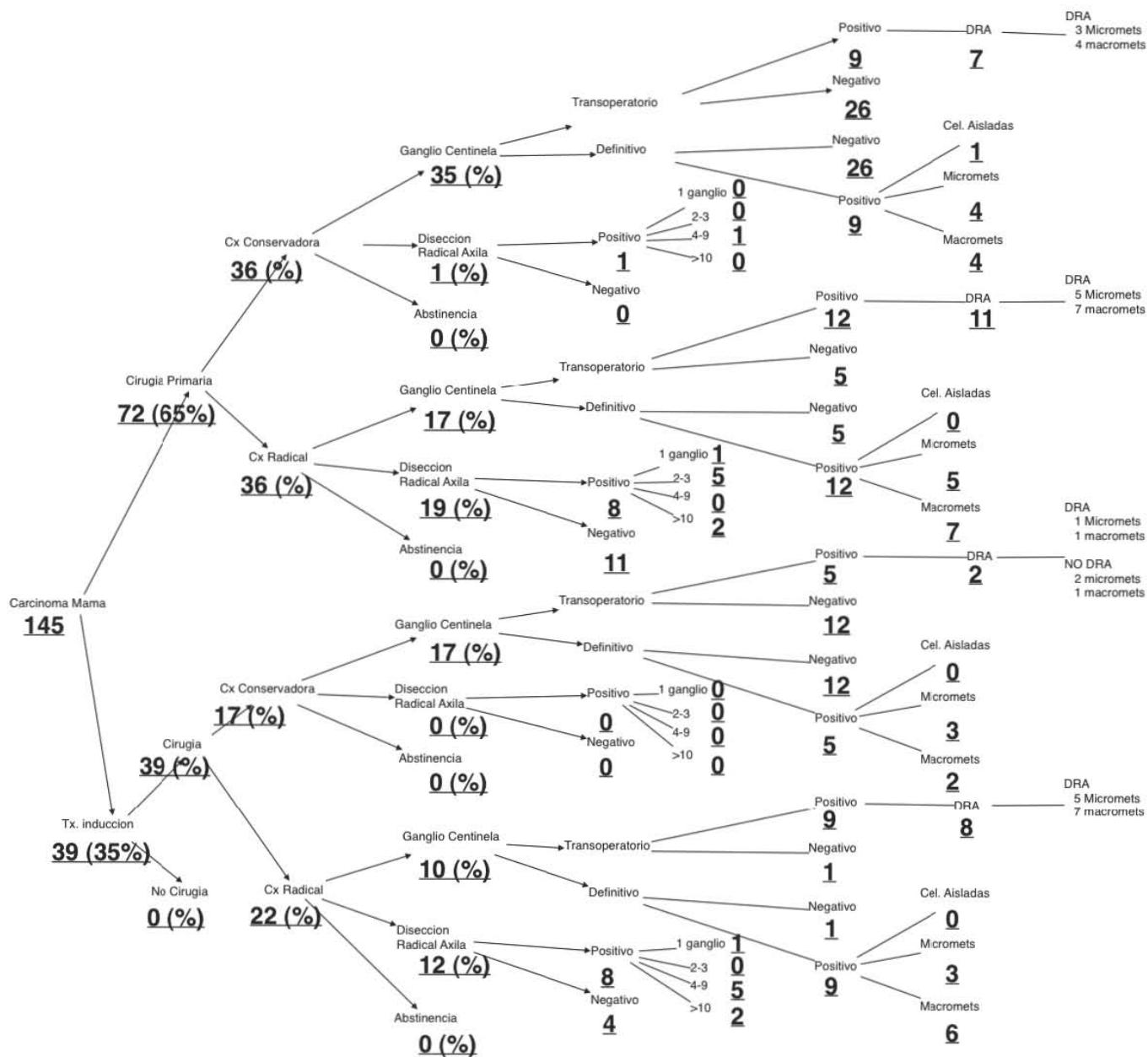
35 % (39 px) de los pacientes fueron sometidos a terapia de inducción mientras que 65 % (72 px) a cirugía primaria, a todos los que recibieron terapia de inducción se les realizó cirugía: al 43.5 % (17 px) se les realizó cirugía conservadora mientras que al restante 57.5% (22 px) se les realizó cirugía radical.

Todas las pacientes con terapia de inducción y cirugía conservadora se les realizó ganglio centinela, el Ganglio Centinela (GC) fue positivo en 5 px y negativo en 12. De los 5 pacientes en los que el GC fue positivo se les realizó disección radical de axila a 2 pacientes (uno por micrometastasis y el segundo por macrometastasis).

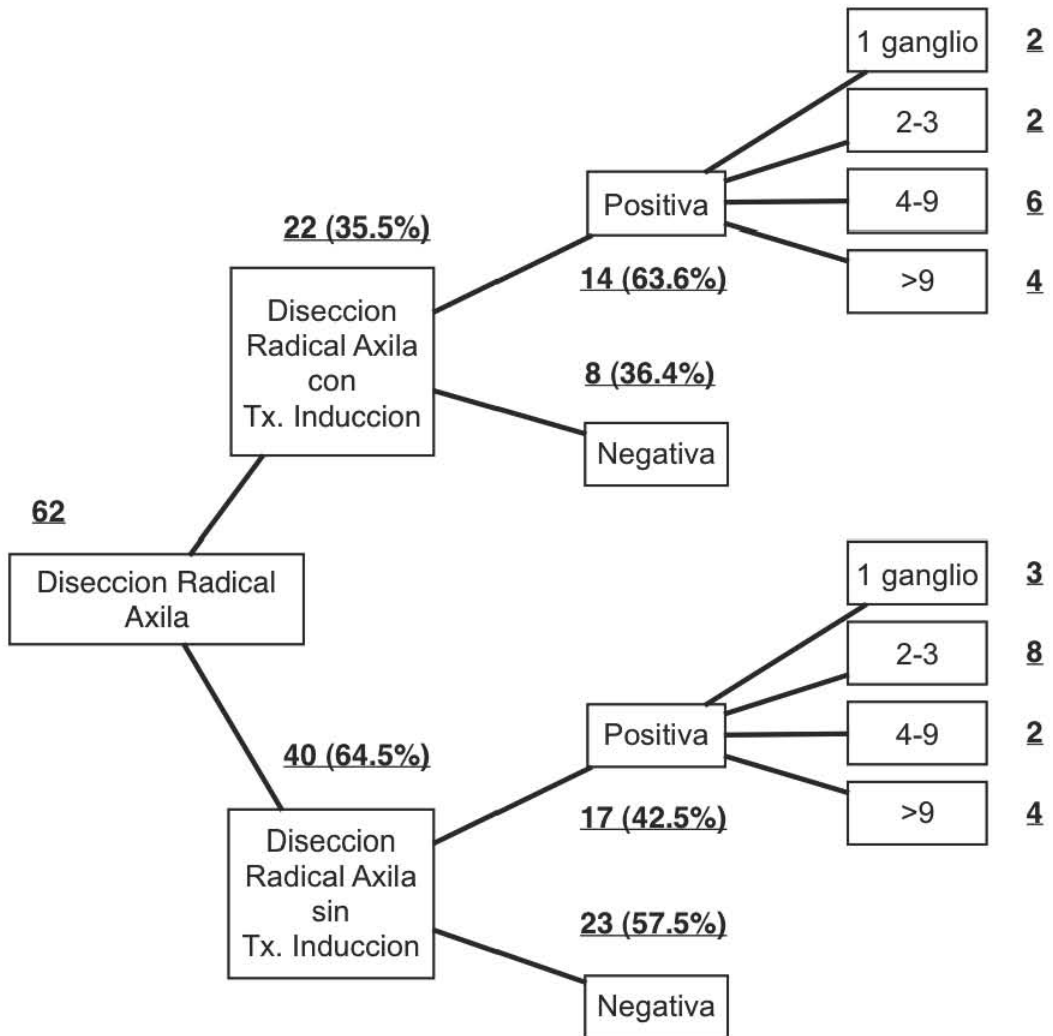
Del grupo con terapia de inducción y cirugía radical, el 54.5 % (12 px) se les realizó disección radical de axila sin ganglio centinela y el 45.5 % (10 px) se les realizó ganglio centinela. Al grupo que se le realizó GC el 90 % tuvieron ganglio positivo de los cuales 8 se les realizó DRA (6 macrometástasis, y 2 micrometastasis) y a un paciente no se le realizó DRA por micrometástasis. De los Pacientes en el grupo que no se les realizó GC, la DRA fue positiva en 8 pacientes de los cuales 5 tuvieron de 4-9 ganglios positivos.

En el grupo de Cirugía primaria sin terapia de inducción, 36 px (50%) fueron sometidos a cirugía conservadora y la otra mitad a cirugía radical. El subgrupo de cirugía conservadora al 97 % se les realizó ganglio centinela el cual fue positivo en 9 pacientes de los cuales 7 fueron a disección radical de axila (4 macrometastasis y 3 micrometastasis). Del subgrupo de cx conservadora, un paciente fue directo a DRA sin ganglio centinela siendo dicha disección positiva en 4-9 ganglios.

Del subgrupo de cirugía radical sin terapia de inducción 17 px (47.22 %) se les realizó ganglio centinela mientras que el 52.8%(19 px) se les realizó disección radical de axila. De los pacientes con GC, 12 pacientes (70%) fueron positivos y a 11 se les realizó DRA (7 macrometástasis y 5 micrometástasis).



Del subgrupo que se les realizó DRA al 42.1% fueron positivos (62.5% en 2-3 ganlgios).



9. Discusión

El cancer de mama es la neoplasia maligna mas frecuente en la mujer en el mundo, su frecuencia es de 1.7 millones de casos nuevos en el 2012, y se presenta en su mayoría en paises industrializados. ^{1,5}

En México su frecuencia es mayor en los estados urbanizados, esto parece asociarse con un nivel socioeconómico elevado. ²⁻⁴

Los estados del país que realizan el mayor número de mastografías son el Distrito Federal, Puebla, Baja California. ^{2,3}

El Centro Médico ABC es un institución de asistencia privada. Nuestra población estudiada corresponde a un estrato socioeconómico medio alto o mayor.

En el servicio de patología quirúrgica se reciben cerca de 8000 biopsias anuales. ³⁸ De estas biopsias las correspondientes a mama fueron 1014 en este período de 2 años, lo que representa un 6.3 % de las biopsias realizadas anualmente. En este estudio se revisaron 554 pacientes lo que representa el 54% de todas las biopsias realizadas en este hospital; estas biopsias fueron realizadas por 4 cirujanos oncólogos que decidieron participar en el estudio. De las 554 biopsias realizadas se encontró una positividad para malignidad en el 26.1%.

En la literatura mundial el carcinoma ductal invasor representa el 75 a 80% de todos los casos, en nuestro estudio se identificaron 107 pacientes (74.9%); el carcinoma lobulillar infiltrante representa el 10% y en nuestro estudio se identificaron 14 casos (9.7 %) comparable con lo observado en la literatura mundial. ^{1,5,7}

De acuerdo con los reportes de malignidad del servicio de patología quirúrgica del CMABC se encontraron 132 carcinomas ductales infiltrantes y 20 carcinomas lobulillares invasores. Nuestra población estudiada de carcinomas infiltrantes representa 79.6% de los carcinomas en el CMABC. ³⁸

Dado estos resultados podemos inferir que nuestro estudio es una muestra representativa de la prevalencia del cancer de mama en el CMABC.

Si en nuestro estudio se identificó en el 50% de las biopsias totales del hospital que hay una prevalencia del 79.6 % de los cánceres diagnosticados en esta institución podemos asegurar que el 20.4% de las neoplasias malignas fueron diagnosticadas por otros colaboradores (médicos no oncólogos, cirujanos plásticos, cirujanos generales, ginecólogos, etc), con un porcentaje diagnóstico del 7.8%; lo que nos lleva a la premisa que el entrenamiento oncológico es fundamental para un buen diagnóstico en la patología mamaria, ya sea por indicación correcta de biopsia o por la experiencia para una buena toma.

Nuestra población estudiada tienen características histopatológicas similares a las reportadas en la literatura mundial.²⁶

Dentro de los carcinomas invasores la estirpe histológica mas frecuente es el carcinoma ductal infiltrante (CDI), con sus distintos patrones y su incidencia va de un 75 a 85% de todos los carcinomas invasores, en el Centro Médico ABC reportamos una incidencia de CDI del 84.9 % la cual es similar a la reportada.²⁶

De los carcinomas lobulillares invasores, que es la segunda variante histopatológica en frecuencia, corresponde de un 10 a 15%. Encontramos una incidencia de 11.1%.

Otros carcinomas invasores sin representación importante fueron: carcinoma mucinoso (1.5%), carcinoma inflamatorio (1.5%) y carcinoma cribiforme (0.8%).

Un dato importante a resaltar es la coexistencia de carcinomas invasores con un componente de carcinoma in situ. En nuestro estudio identificamos un 47.6% de coexistencia, por lo que debe aumentar nuestra sospecha diagnóstica ante cualquier dato clínico o radiológico al momento de identificar un carcinoma invasor con tratamiento conservador.¹⁵

Se reporta en la literatura mundial la falta de predilección en la localización del cáncer de mama lo cual corroboramos al encontrar una distribución similar sin significancia estadística con una afección de la mama derecha en un 46.9 % vs mama izquierda 53.1%.

La clasificación radiológica de BIRADS esta ampliamente descrita como método de escrutinio y su probabilidad de padecer una neoplasia maligna, tal probabilidad la podemos observar dado que solo en el 4.1% de nuestra población se identifico un carcinoma en etapas radiológicas 1-3 y en su mayoría se encontraron en una clasificación 4 o mayor.^{8-11,}

Sin embargo debemos señalar que el método de elección para dichas biopsias no fue el correcto. Las guías internacionales nos indican que el método de elección para una patología mamaria con hallazgo clínico debe ser por aguja de corte (tru-cut), si la lesión no es clínicamente palpable solo radiológica esta biopsia se debe hacer guiada por ultrasonido o por estereotaxia. En nuestra revisión podemos observar que la biopsia por aguja de corte o biopsia con aguja fina fue menor al 18%. Esto conlleva a que la mayoría de los pacientes fueron sometidos a procedimiento invasor con una mayor probabilidad de morbi-mortalidad.^{9,}

Debido al estrato socioeconómico alto de nuestra población estudiada, la prevención es un tema muy hablado y esto se demuestra al encontrar en su mayoría carcinomas en etapas tempranas. Más del 85% se encuentran en un estadio clínico menor al 2b lo cual representa una probabilidad de tratamiento curativo mucho mayor con una menor morbilidad debido a la posibilidad de realizar tratamientos conservadores con terapias adyuvantes.⁹

Dentro del plan terapéutico podemos encontrar que una vez identificado un carcinoma (invasor) se puede realizar tratamiento neoadyuvante, cirugía conservadora vs radical, exploración axilar a través de ganglio centinela con una disección radical axilar consecuente vs disección axilar directa, y un tratamiento adyuvante posterior a la cirugía para asegurar un tratamiento óptimo de la lesión.^{19,20,26, 37}

La frecuencia de terapia de inducción fue del 35% mientras que los px que se les realizó una cirugía primaria fue de un 65%, lo que nos habla del fenotipo histológico de los pacientes que se beneficiaran con quimioterapia pre vs post cirugía.²⁹

En los pacientes con terapia de inducción no se observó beneficio total sin embargo el objetivo principal no es el de una remisión completa de la enfermedad para omitir una cirugía, sino para ofrecerle a la paciente un tratamiento menos agresivo; sin embargo la frecuencia de procedimientos conservadores 44% fue menor a la cirugía radical 56%.²⁹

Lo que se observó fue un mayor número de ganglios centinelas negativos al realizar cirugía conservadora y GC en pacientes con terapia de inducción 12 vs 5 (70% vs 30%), esta correlación se debe a que las pacientes se agrupan en estadios clínicos más tempranos (12 pacientes EC 2b o menor vs 5 pacientes EC 3a o mayor). En pacientes que se les realizó cirugía radical el 77% se identificó una positividad axilar sin embargo esto no se relacionó con estadios clínicos más tempranos (7 px “EC 2b” o menor vs 3 px “EC 3a” o mayor).^{27,28, 33-36}

Del grupo de pacientes sin terapia de inducción observamos que se dividieron entre cirugía conservadora (50%) vs cirugía radical (50%).

Del subgrupo de cirugía conservadora sin terapia de inducción el 74.2% tuvieron un ganglio centinela negativo y no se necesitó una disección radical de axila disminuyendo así la morbilidad; sin embargo del 25.8 % (9 px) restante 3 de estos se debió prescindir de una disección axilar debido al tipo de positividad en el ganglio centinela al ser éste positivo para micrometastasis lo que representa que un 8.3% más de este subgrupo debió no ser sometido a este procedimiento tan morbido; a su vez se observan estadios clínicos más tempranos (32 px “EC 2b” o menor vs 3 px “EC 3a” o mayor).

^{27,28, 33-36}

El estudio ACOSOG z0011 comparó Ganglio centinela exclusivamente vs GC seguido de Disección radical axilar cuando era positivo en mujeres mayores de 18 años, tumores T1 o T2, menos de 3GC positivos y que fueran sometidas a cirugía conservadora seguida de radiación mamaria completa. No hubo diferencia en recurrencia

locoregional, supervivencia libre de enfermedad o supervivencia global entre los dos grupos de tratamiento.²⁷

Con base en estos resultados, posterior a excisión de GC, si la paciente tiene tumor T1 o T2, de uno a 2 GC positivos, no ha sido tratada con quimioterapia neoadyuvante y será sometida a cirugía conservadora con radioterapia adyuvante, puede omitirse disección axilar.²⁷

En el subgrupo de pacientes con cirugía radical sin terapia neoadyuvante 47.2% (17 px) se sometieron a una muestra axilar por ganglio centinela y el 52.8% (19 px) directo a una disección axilar; sin embargo en retrospectiva podemos observar que el 57% (11 px) de los sometidos a una DRA sin ganglio centinela esta diseccion fue negativa lo que nos hace pensar en la validez del ganglio centinela para disminuir la morbilidad del procedimiento axilar. Al igual que en el subgrupo anterior de pacientes con obtencion de ganglio centinela positivo, podemos cuestionar la diseccion axilar en 5 de 12 pacientes con GC positivo debido a que todos estos su positividad fue por micrometastasis.^{27,28.}

33-36

10. Conclusiones

Nuestra población se encuentra en estadíos clínicos más tempranos.

Existe una relacion entre la histopatología encontrada en la literatura mundial vs local.

Encontramos un uso excesivo de muestra tisular por biopsia excisional sin realizar biopsias con aguja de corte.

Estas biopsias deben ser realizadas por cirujanos expertos en la matéria y no por cualquier médico en contacto con la mujer y patología mamaria.

La biopsia de ganglio centinela se encuentra subutilizada al encontrar que cerca del 50% de las disecciones de axila fueron negativas al resultado final.

11. Referencias Bibliográficas

1. World Health Organization. "Global cancer burden rises o 14.1 millin new cases in 2012: Marked incease in breast cancer must be addressed" Internacional Agency for Research on cancer (2013)
2. Instituto Nacional de Salud Pública [INSP]. Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2012. Resultados Nacionales. Cuernavaca, México (2012) INSO, SSA.
3. Instituto Nacional de Estadística y Geografía [INEGI]. "Estadísticas a propósito del día internacional contra el cancer de mama" (2013): Aguascalientes, Mexico.
4. Cardenas J, Bargallo E. et al. "Consenso Mexicano sobre diagnóstico y tratamiento del cancer mamario" (2013): Colima, Mexico.
5. World Healt Organization. Cancer. "Breast cancer: prevention and control" (2014): Geneva Switzerland .
6. NOM-041-SSA2-2011 para la prevencioón, diagnóstico, tratamiento, control y vigilancia epidemiológica del cancer de mama.
7. Guía de Práctica clínica, prevención y diagnóstico oportuno de Cancer de mama en el primer nivel de atención. Evidencias y recomendaciones. Centro nacional de excelencia tecnológica en Salud (CENETEC)
8. Destouet JM, Bassett LW, Yaffe MJ, et al. "The ACR's mammography accreditation program: ten years experience since MQSA". J Am Coll Radiol 2005;2:585-948. 5.
9. D´Orsi CJ, Newell MS. "On the frontline of screening for breast cancer". Semin Oncol 2011;38:119-27.
10. Lee CH, Dershaw DD, Kopans D, et al. "Breast cancer screening with imaging: recommendations from the Society of Breast Imaging and the ACR on the use of mammography, breast MRI, breast ultrasound, and other technologies for the detection of clinically occult breast cancer". J Am Coll Radiol 2010;7:18-27.
11. Agrawal G, Su MY, Nalcioglu O, et al. "Significance of breast lesion descriptors in the ACR BI-RADS". Cancer (2009);115:1363–80.

12. Lieske B, Ravichandran D, Wright D. "Role of fine-needle aspiration cytology and core biopsy in the preoperative diagnosis of screen-detected breast carcinoma". *Br J Cancer*. 2006 Jul 3;95(1):62-6.
13. "Prognostic factors in breast cancer college of American pathologists consensus statement" 1999. *Arch Pathol Lab Med* 2000;124:966-78.
14. Le Doussal V, Tubiana HM, Friedman S, et al. "Prognostic value of histologic grade nuclear components of Scarff-Bloom-Richardson. An improved score modification based on a multivariable analysis of 1262 invasive ductal breast carcinomas". *Cancer* 1989;64:1914-1921.
15. Goldstein NS, Murphy T. "Intraductal carcinoma associated with invasive carcinoma of the breast. A comparison of the two lesions with implications for intraductal carcinoma classification systems. *Am J Clin Pathol*" 1996;312-316.
16. Pérez-Sánchez VM, Vela-Chávez TA, Villarreal-Colin P. "Intraoperative touch imprint cytology of sentinel lymph nodes in breast cancer: experience at a tertiary care center in Mexico". *Med Oncol* 2010;27:233-6.
17. Hammond ME, Hayes DF, Dowsett M, et al. "American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists guideline recommendations for immunohistochemical testing of estrogen and progesterone receptors in breast cancer". *Arch Pathol Lab Med* 2010;134:907-22.
18. Cohen DA, Dabbs DJ, Cooper KL, Amin M, Jones TE, et al. "Inter observer agreement among pathologists for semiquantitative hormone receptor scoring in breast carcinoma" *Am J Clin Pathol*. 2012 Dec;138(6):796-802.
19. Geyer FC, Marchio C, Reiss-Filho JS. "The role of molecular analysis in breast cancer". *Pathology* 2009;41:77-88.
20. Edge SB, Byrd DR, Compton CC, et al. "AJCC cancer staging manual". 7th ed. New York, NY: Springer, 2010:347-76
21. Alm El-Din MA, Taghian AG. "Breast conservation therapy for patients with locally advanced breast cancer". *Semin Radiat Oncol* 2009; 19:229.
22. Lyman GH, Giuliano AE, Somerfield MR, et al. "American Society of Clinical Oncology guideline recommendations for sentinel node biopsy in early-stage breast cancer". *J Clin Oncol* 2005;23:7703-20.
23. Krag DN, Anderson SJ, Julian TB, et al. "Sentinel-lymph node resection compared with conventional axillary-lymph node dissection in clinically node-negative patients with breast cancer: overall survival findings from the NSABP B-32 randomised phase 3 trial". *Lancet Oncol* 2010;11:927-33.

24. Veronesi U, Paganelli G, Viale G, et al. "A randomized comparison of sentinel-node biopsy with routine axillary dissection in breast cancer". *N Eng J Med* 2003;349:546-53.
25. Alvarado R, Yi M, Le-Petross H, et al. "The role of sentinel node dissection alter neoadjuvant chemotherapy in patients who present with node-positive breast cancer". *Ann Surg Oncol* 2012;19:3177-84.
26. Takei H, Yoshida T, Kurosumi M, et al. "Sentinel lymph node biopsy after neoadjuvant chemotherapy predicts pathological axillary lymph node status in breast cancer patients with clinically positive axillary lymph nodes at presentation". *Int J Clin Oncol* 2012;8(3):547-53.
27. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology 2013.
28. Krishnan MS, Recht A, Bellon JR, et al. "Trade-offs associated with axillary lymph node dissection with breast irradiation versus breast irradiation alone in patients with a positive sentinel node in relation to the risk of non-sentinel node involvement: implications of ACOSOG Z0011". *Breast Cancer Res Treat* 2013. DOI 10.1007/s10549-013-2418-0.
29. Tendulkar RD, Rehman S, Shukla ME, et al. "Impact of postmastectomy radiation on locoregional recurrence in breast cancer patients with 1-3 positive lymph nodes treated with modern systemic therapy". *Int J Radiation Oncol Biol Phys* 2012;83:e577-e581.
30. Kaufmann M, von Minckwitz G, Mamounas EP, et al. "Recommendations from an international consensus conference on the current status and future of neoadjuvant systemic therapy in primary breast cancer". *Ann Surg Oncol* 2012;19:1508-1516.
31. Giordano SH. "A review of the diagnosis and management of male breast cancer". *The Oncologist* 2005;10:471-9.
32. Ripperger T, Gadzicki D, Meindl A, Schlegelberger B. "Breast cancer susceptibility: current knowledge and implications for genetic counseling". *Eur J Hum Genet* 2009;17:722-731.
33. "Cancer Genome Atlas Network. Comprehensive molecular portraits of human breast tumours". *Nature* 2012;490:61-70.
34. Hanna MG, Jaffer S, Bleiweiss IJ, Nayak A. "Re-evaluating the role of sentinel lymph node biopsy in microinvasive breast carcinoma. *Mod Pathol*. 2014 Apr 18. doi: 10.1038/modpathol.2014.54.

35. Fu Y, Chung D, Cao MA. "Is axillary lymph node dissection necessary after sentinel lymph node biopsy in patients with mastectomy and pathological N1 breast cancer?" *Ann Surg Oncol*. 2014 Aug 1.
36. Giuliano AE, Hunk KK, Ballman et al. " Axillary dissection vs no axillary dissection in women with invasive breast cancer and sentinel node metastasis: a randomized clinical trial" (2011) *Feb 9;305(6):569-75*
37. Giuliano AE, Lyman GH, Temin S et al " Sentinel Lymph Node Biopsy for patients with early-stage breast cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update" (2014): *May 1;32(13)*
38. Goldhirsch A, Winer EP, Coates AS et al "Personalizing the treatment of women with early breast cancer: highlights of the St Gallen International Expert Consensus on the primary treatment of early breast cancer" (2013) *ann Oncology 34;2206-2223*